



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Papel del tejido adiposo en la biogénesis del cáncer de
origen endocrino.**

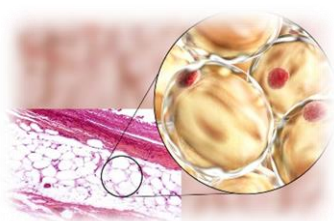
**Role of adipose tissue in the biogenesis of endocrine
cancer.**

Autor: D. José Antonio Folgueira Vigo

Director/es: D^a. Carolina Alonso González

Santander, Junio 2020

Curso académico
2019/2020



Papel del tejido adiposo en la biogénesis del cáncer de origen endocrino

Trabajo Fin de Grado

Departamento de Fisiología y Farmacología

Autor:

José Antonio Folgueira Vigo

Directora:

Carolina Alonso González



Grado en Medicina
Facultad de Medicina
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

AGRADECIMIENTOS

Para empezar, me gustaría agradecer a mis padres y abuelos el apoyo incondicional recibido durante todos estos años de carrera. Reconozco que, sin ellos, no hubiera sido posible llegar hasta aquí.

Continúo agradeciendo a todos mis amigos y compañeros de facultad el haber estado a mi lado en aquellos momentos en los que más los he necesitado. Nunca olvidaré los buenos momentos que he pasado con ellos, ya sea en el aula, en el hospital, en la biblioteca o en la calle. Tampoco olvidaré nuestras charlas y bromas por WhatsApp, especialmente en estos últimos meses de cuarentena por el COVID-19. Los llevaré a todos siempre en mi corazón.

También he de dar las gracias a la Universidad de Cantabria y al personal del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por la docencia impartida y por lo mucho que he aprendido y estoy deseando aplicar una vez que inicie mi residencia. Ha sido una experiencia única.

Por último, no puedo terminar sin agradecerle a mi tutora, Carolina, todo el apoyo, información y consejos dados durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado. Especialmente, quiero darle las gracias por el trabajo realizado y por la paciencia que habrá tenido conmigo en ciertos momentos, que no habrá sido poca.

ÍNDICE DE APARTADOS

AGRADECIMIENTOS	I
ÍNDICE DE APARTADOS	II
ÍNDICE DE FIGURAS.....	III
ÍNDICE DE TABLAS.....	III
ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	IV
RESUMEN	VIII
ABSTRACT	VIII
INTRODUCCIÓN	1
1. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD	2
1.1. Definición y valoración clínica	2
1.2. Incidencia de la obesidad	2
1.3. Etiopatogenia de la obesidad	5
1.4. Enfermedades asociadas a la obesidad	7
2. TEJIDO ADIPOSO	9
2.1. Características generales	9
2.2. Función endocrina: secreción de adipocinas.....	11
2.3. Disfunción del tejido adiposo en la obesidad: influencia del microambiente	12
2.4. Control de la ingesta de alimentos y del gasto energético	14
2.5. Papel del tejido adiposo en la fisiopatología del síndrome metabólico	17
3. RELACIÓN ENTRE LOS ADIPOCITOS Y LA BIOGÉNESIS DEL CÁNCER	21
3.1. Evidencias epidemiológicas de esta relación	21
3.2. Señales paracrinas: la adiponectina y su receptor.....	25
3.3. Señales paracrinas: Componentes de la matriz extracelular	26
3.3.1. El estrés fibrótico	27
3.3.2. Interacción entre los adipocitos y las células tumorales	27
3.4. Señales paracrinas: hipoxia adipocitaria.....	28
3.5. Señales endocrinas: adipocinas.....	29
3.5.1. Adiponectina.....	30
3.5.2. Leptina	31
3.6. Otras señales endocrinas: los estrógenos.....	32
3.7. Señales endocrinas: resistencia a la insulina y dislipemia.....	32
3.8. Papel de la inflamación crónica del tejido adiposo en el origen del cáncer	35
4. RELACIÓN ENTRE EL TEJIDO ADIPOSO Y LA RESISTENCIA A QUIMIOTERAPIA.....	41
5. TRATAMIENTOS ANTITUMORALES SOBRE EL TEJIDO ADIPOSO Y EL METABOLISMO	44
5.1. Agonistas de PPARγ	44
5.2. Inhibidores de la aromatasa	46
5.3. Metformina	46
5.4. Conclusión	48
CONCLUSIONES.....	49
BIBLIOGRAFÍA	I

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Porcentajes de población adulta (18 años o más) con sobrepeso y obesidad o sólo con obesidad a nivel mundial en el año 2016	4
Figura 2. Evolución de los porcentajes de población de 5 a 19 años con sobrepeso y obesidad o sólo con obesidad a nivel mundial entre 1975 y 2016, según la OMS.....	4
Figura 3. Principales péptidos y proteínas involucrados en la modulación del apetito, cuyas modificaciones pueden poner en marcha el desarrollo de obesidad.....	5
Figura 4. Representación gráfica de los tres subtipos de adipocitos: el adipocito blanco (“white”), el pardo (“brown”) y el beige	10
Figura 5. Distribución de células inmunes de la MEC del tejido adiposo en sujeto con normopeso (izquierda, “lean”) y con obesidad (derecha, “obese”).....	14
Figura 6. Modelo propuesto sobre la regulación que ejercen factores anorexigénicos en el control del apetito.....	16
Figura 7. Modelo propuesto para la regulación del gasto energético por termogénesis en superávit energético. Si hay exceso de energía, el tejido adiposo, hipertrofiado, produciría factores anorexigénicos para bajar el apetito e incrementar la termogénesis	17
Figura 8. Papel de la adiponectina (adipoquina antiinflamatoria) y de las adipoquinas proinflamatorias (IL-6, MCP-1 y TNF- α /TNF α) en el desarrollo de la resistencia a la insulina	19
Figura 9. Papel de la adiponectina (adipoquina antiinflamatoria) y de las adipoquinas proinflamatorias (IL-6, leptina, MCP-1 y TNF α) en el desarrollo y estabilidad de la placa de ateroma en aterosclerosis.....	20
Figura 10. Cambios en la secreción de adipoquinas en la obesidad	20
Figura 11. Asociación no lineal entre el IMC (BMI) y el riesgo de cáncer.....	22
Figura 12. RR ajustado a múltiples variables con su IC 95% de ESCC según los quintiles de IMC para no fumadores (“nonsmokers”, a la izquierda) y fumadores (“smoker” a la derecha).....	24
Figura 13. Asociación entre el IMC (BMI) y el riesgo de cáncer de cavidad oral (“oral cavity”) y pulmonar (“lung”) expresado en forma de Hazard Ratio (HR) según el consumo de tabaco: no fumadores (en verde), exfumadores (en azul) y fumadores (en rojo).....	24
Figura 14. Estructura molecular de la adiponectina (arriba) y sus distintas isoformas (abajo)	26
Figura 15. Señales paracrinas del tejido adiposo en la biogénesis del cáncer	29
Figura 16. Modelo de la interacción entre adipocitos (“adipocytes”) y células neoplásicas, en este caso, de un cáncer de mama (“breast cancer cells”)	33
Figura 17. Vías ERK y Akt, implicadas en la supervivencia celular	35
Figura 18. Modelo de los efectos de la obesidad sobre las células dendríticas (cDC1 y cDC2) y su relación con la inflamación.....	39
Figura 19. Modelo hipotético de la relación entre el tejido adiposo (“adiposity”) y la resistencia a la quimioterapia (“resistance”).....	43
Figura 20. Esquema que recopila algunos fármacos con diana en el tejido adiposo que podrían emplearse en la prevención y el tratamiento del cáncer.....	48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Lista de adipoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias	11
Tabla 2. Lista de factores orexigénicos (inductores del apetito) y factores anorexigénicos (inhibidores). 15	
Tabla 3. Lista de células inmunitarias cuyo número varía en la obesidad	36

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

A

ABCA1	Transportador ATP-binding Cassette A1
Acrp30	Proteína relacionada con el complemento del adipocito
AdipoR1	Receptor 1 de la adiponectina
AdipoR2	Receptor 2 de la adiponectina
AgRP	Proteína relacionada con Agouti
Ags	Antígenos
AHA	American Heart Association
AINE	AntiInflamatorio No Esteroideo
ALH	Área hipotalámica lateral
ALMS1	Gen del síndrome de Alström 1
AMPK	Proteína AMP quinasa
AMPK-CA	AMPK constitutivamente activada (véase AMPK)
ARH	Núcleo arcuato del hipotálamo
ATM	Macrófagos asociados al tejido adiposo

B

BAT	Tejido adiposo marrón
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
BMSCs	Células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea

C

CCK	Colecistocinina
CCL2	Ligando 2 de las quimiocinas C-C Motif (véase MCP-1)
CD11c	Molécula del cluster de diferenciación 11c
CD226	Molécula del cluster de diferenciación 226
CD9	Molécula del cluster de diferenciación 9
cDC1	Células dendríticas clásicas de tipo 1
cDC2	Células dendríticas clásicas de tipo 2
CDH13	Cadherina 13 o T-cadherina
CDHR3	Cadherin-related family member-3
Células NK	Células Natural Killer
CLS	Crown-Like Structures
CNTF	Factor neurotrófico ciliar
COX	Ciclooxigenasa

D

DAMPs	Patrones moleculares asociados al peligro
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus 2

E

E2	Estradiol
ECV	Enfermedad cardiovascular
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EMT	Transición epitelial-mesenquimal
ENPE	Estudio Nutricional de la Población Española
ER	Receptor estrogénico
ErbB2	Véase EGFR
ERK1/ERK2	Vías de las quinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2
ERα	Receptor estrogénico α
ESCC	Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

F

FTO	Gen relacionado con la masa grasa y la obesidad
------------	---

G

GH	Hormona del crecimiento
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GLUT4	Transportador de la glucosa 4
GRP	Péptido liberador de gastrina

H

HCM	Hormona concentradora de melanocitos
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HDL-c	Colesterol de las HDL (véase HDL)
Her2-neu	Véase EGFR
HGF	Factor de crecimiento de hepatocitos
HMW	Adiponectina de alto peso molecular
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión arterial

I

IBERICAN	Estudio de Identificación de la poBlación Española de Riesgo Cardiovascular y reNal
IC 95%	Intervalo de Confianza del 95%
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular 1
IFNγ	Interferón γ
IGF-1	Somatomedina o factor de crecimiento similar a la insulina
IGFBP-1	Proteína 1 de unión a IGF (véase IGF-1)
IGFBP-2	Proteína 2 de unión a IGF (véase IGF-1)
IL-10	Interleuquina 10
IL-13	Interleuquina 13
IL-25	Interleuquina 25
IL-33	Interleuquina 33
IL-4	Interleuquina 4
IL-5	Interleuquina 5
IL-6	Interleuquina 6
ILC2s	Células linfoides innatas de tipo 2
IMC	Índice de Masa Corporal
IRS1	Sustrato del receptor de la insulina 1

J

JAK-2/STAT3 Vía de Janus quinasa 2/Transductor de señal y activador de la transcripción 3

K

kDa Kilodaltons

kg Kilogramos

L

LDL Lipoproteínas de baja densidad

LDL-c Colesterol de las LDL (véase LDL)

LEPR Receptor de la leptina

LEPR-B Receptor de la leptina B

Linfocitos Th1 Linfocitos T colaboradores o helper 1

Linfocitos Th2 Linfocitos T colaboradores o helper 2

Linfocitos Treg Linfocitos T reguladores

LKB1 Quinasa hepática B1

LMW Adiponectina de bajo peso molecular

M

m² metros al cuadrado

MC₃ Receptor de la melanocortina 3

MC₄ Receptor de la melanocortina 4

MCP-1 Proteína quimio-atrayente de monocitos (véase CCL2)

MDRP-1 Proteína multirresistente a fármacos 1

MDSCs Células mieloides supresoras

MEC Matriz extracelular

mg/dl miligramos por decilitro

MHC-II Complejo Mayor de Histocompatibilidad II

mmHg milímetros de mercurio

MMP-11 Metaloproteinasa 11

MMPs Metaloproteasas de la MEC (véase MEC)

MMW Adiponectina de peso molecular medio

N

NPY Neuropeptido Y

O

ObR Véase LEPR

ObRb Véase LEPR-B

OMS Organización Mundial de la Salud

P

PAD Presión Arterial Diastólica

PAS Presión Arterial Sistólica

PDGFR Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas

PD-L1 Ligando 1 de la molécula de muerte programada

PGC-1α	Coactivador 1 α de PPAR γ (véase PPAR γ)
PGE₂	Prostaglandina E ₂
P-gp	P-Glicoproteína
PI3K	Fosfatidil-inositol 3-Kinasa
PPARα	Receptor activado por proliferadores peroxisómicos α
PPARγ	Receptor activado por proliferadores peroxisómicos γ
PTP1B	Protein tirosin-fosfatasa 1B
PVH	Núcleo paraventricular del hipotálamo

R

RGE	Reflujo gastroesofágico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RR	Riesgo Relativo

S

S1P	Esingosina 1-fosfato
SDF-1	Factor 1 derivado de células estromales
SEMERGEN	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SHBG	Globulina ligadora de hormonas sexuales
SM	Síndrome Metabólico
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
ST3	Estromolisina-3 o MMP-11 (véase MMP-11)

T

TAG	Triacilglicérido
TCS	Tejido Celular Subcutáneo
TGFβ	Factor de crecimiento transformante β
TIMP1	Inhibidor tisular de las proteinasas 1
TNFα/ TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
TRH	Terapia de Reemplazo Hormonal
TZD	Tiazolidinediona

U

UCP-1	Proteína desacopladora 1
--------------	--------------------------

V

VCAM-1	Molécula de adhesión vascular 1
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VMH	Núcleo ventromedial hipotalámico

α

α-MSH	Hormona estimulante de los melanocitos
--------------------------------	--

β

β3-AR	Receptores adrenérgicos β 3
-------------------------------	-----------------------------------

RESUMEN

La obesidad ha sido asociada a un riesgo mayor de desarrollar muchas enfermedades, incluyendo el cáncer. De hecho, existe gran evidencia epidemiológica de la asociación positiva entre un mayor IMC y el riesgo de cáncer. Esta asociación resulta preocupante, especialmente, cuando se comprueba que la incidencia de la obesidad se ha ido incrementando en las últimas décadas. Por su parte, la obesidad es un trastorno complejo, cuya etiología engloba factores genéticos, dietéticos y fisiológicos. Se caracteriza por el incremento del tejido adiposo. Este, además de regular la ingesta y el gasto energético, constituye un órgano endocrino que segrega adipoquinas pro- y antiinflamatorias. En obesos se incrementa el peso relativo de las adipoquinas proinflamatorias. Estas y otros factores, mediante señales paracrinas o endocrinas, o induciendo una inflamación crónica, favorecen la biogénesis tumoral. Sorprendentemente, en obesidad también se desarrolla resistencia a la quimioterapia, por medio de mecanismos que antagonizan los efectos de los fármacos o que impiden la llegada de estos a sus dianas.

Finalmente, dado que el tejido adiposo se ha demostrado que modula la conducta tumoral, la investigación clínica futura plantea el empleo de agentes terapéuticos antitumorales que tengan su diana en este tejido y disminuyan el grado de inflamación.

Palabras clave: obesidad, adipoquinas, cáncer, resistencia a la quimioterapia, tejido adiposo.

ABSTRACT

Obesity has been associated with an increased risk of developing many diseases, including cancer. In fact, there is great epidemiological evidence of a positive association between higher BMI and cancer risk. This association is worrisome, especially when it is found that the incidence of obesity has been increasing in recent decades. For its part, obesity is a complex disorder, whose aetiology includes genetic, dietary and physiological factors. It is characterized by an increase in adipose tissue. This, in addition to regulating intake and energy expenditure, constitutes an endocrine organ that secretes pro- and anti-inflammatory adipokines. In obese patients, the relative weight of proinflammatory adipokines increases. The latter and other factors, either through paracrine or endocrine signals, or inducing chronic inflammation, support biogenesis of tumours. Surprisingly, chemotherapy resistance also develops in obesity, through mechanisms that antagonize the effects of drugs or that prevent their arrival at their targets.

Finally, since adipose tissue has been shown to modulate tumoral behaviour, future clinical research considers the use of therapeutic anti-tumor agents that target this tissue and decrease the degree of inflammation.

Keywords: obesity, adipokines, cancer, chemotherapy resistance, adipose tissue.

INTRODUCCIÓN

En un mundo donde la accesibilidad a los alimentos es relativamente fácil para gran parte de la población (al menos en países desarrollados) y en el cual la realización de la actividad física está quedando relegada por un estilo de vida más urbanita y estresante, no es un secreto que el sobrepeso y la obesidad están alcanzando una incidencia y prevalencia realmente preocupantes. Ambas condiciones, sobrepeso y obesidad, se caracterizan por un incremento de la masa grasa corporal y se asocian a una gran carga de morbilidad.

Por otro lado, existen cada vez más evidencias en la literatura científica de una asociación entre obesidad y riesgo de cáncer (respaldada por un número cada vez mayor de estudios epidemiológicos). La prevalencia creciente del sobrepeso y la obesidad pone en el foco de las estrategias de prevención del cáncer la necesidad de medidas de promoción y de educación para la salud que prevengan dichas patologías. Como profesionales sanitarios, si conseguimos reducir el porcentaje de población con sobrepeso u obesidad a través de una mayor concienciación social sobre la importancia de una dieta equilibrada y ajustada a las necesidades, y de la lucha contra el sedentarismo, es posible que se consiga, adicionalmente, una reducción en la incidencia del cáncer y una mayor esperanza de vida.

Asimismo, otra de las estrategias de tratamiento estaría centrada en la búsqueda de nuevos antitumorales que, al actuar sobre el tejido adiposo, pudieran prevenir el cáncer, aumentar la tasa de respuesta al tratamiento y, en definitiva, mejorar el pronóstico y la calidad de vida de aquellos que tienen la desgracia de toparse con el cáncer en algún momento de su vida. En esta línea, conocer los mecanismos moleculares a través de los cuales la obesidad se desarrolla y alimenta el inicio y la progresión tumoral, mecanismos que desarrollaremos distendidamente a lo largo de este trabajo, es necesario para encontrar esas dianas moleculares sobre las que podría actuar esa nueva generación de fármacos antitumorales con acción sobre el tejido adiposo.

Respecto a la estructura adoptada en este trabajo, contamos con cinco grandes apartados. En el **primero**, introduciremos aspectos clave sobre la obesidad como su definición, incidencia o fisiopatología. A continuación, en el **segundo** apartado, hablaremos del tejido adiposo, con especial énfasis en su función endocrina. El **tercer** apartado tratará sobre la asociación documentada entre obesidad y cáncer y sobre algunos de los mecanismos moleculares que propician la biogénesis tumoral en el contexto de la obesidad. Seguidamente, el **cuarto** apartado tratará sobre la resistencia a la quimioterapia inducida por el tejido adiposo, clave en la respuesta tumoral al tratamiento. Y, finalmente, el **quinto** y último apartado presentará algunos ejemplos de agentes terapéuticos que, a través del tejido adiposo, pueden hacer frente al desarrollo y progresión de las neoplasias.

1. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

1.1. Definición y valoración clínica

En líneas generales, tanto la obesidad como el sobrepeso son estados metabólicos caracterizados por un acúmulo excesivo de lípidos para un sexo, edad y talla determinados, los cuales se asocian a potenciales efectos negativos para la salud. Desde un punto de vista clínico, los parámetros de valoración de la obesidad son muy amplios, y pueden clasificarse en dos grandes grupos atendiendo a la metodología empleada:

- **Medidas antropométricas:** en general, son medidas cuantitativas del músculo, del hueso o del tejido adiposo que pretenden estimar la composición del cuerpo. Incluyen datos por ejemplo como la altura, el peso, el Índice de Masa Corporal (IMC), algunos perímetros corporales (de la cintura, la cadera o las extremidades) y el espesor de los pliegues cutáneos (un indicador de la grasa subcutánea, actualmente en desuso) (1).
- **Medidas directas de masa grasa:** se incluirían en este grupo técnicas más precisas como la impedancia bioeléctrica, la hidrodensitometría, el agua corporal total, la determinación de K^+ corporal, la inhalación de gases inertes, la absorción de rayos X y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

En general, las mediciones directas de masa grasa, más exactas, requieren, no obstante, de más equipamiento, por lo que son más costosas y técnicamente más difíciles de realizar. Además, consumen más tiempo. Por ello, se suele recurrir a la antropometría para categorizar a la población, incluso en los estudios epidemiológicos. Con esta finalidad se ha empleado tradicionalmente el IMC. Se trata del cociente del peso (en kg) entre la talla (en metros) al cuadrado, cuyos valores se expresan en kg/m^2 . Conviene aclarar que el IMC no siempre es un buen marcador para estimar la masa grasa, dado que también se encuentra incrementado en caso de hipertrofia muscular. Por convenio, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que existe sobrepeso con un IMC igual o superior a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y obesidad si es igual o supera los $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, independientemente de la edad y del sexo, siempre y cuando se hable de población adulta.

1.2. Incidencia de la obesidad

La obesidad es una enfermedad que está actualmente considerada como una de las principales causas de muerte a nivel mundial y por tanto representa un importante problema de salud pública en todo el mundo. Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas, llegando a triplicarse en el periodo comprendido entre 1975-2016 según datos de la OMS. Es por ello, que ha empezado a considerarse la “pandemia del siglo XXI” según datos de la OMS. Así, por ejemplo, en 2016, los adultos de 18 años o más con exceso de peso sumaban 1900 millones de personas, representando el 39% de la población adulta (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres). De éstos, unos 650 millones eran obesos, el 13 % de la población adulta (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) tal y como podemos observar en la **Figura 1**.

Es importante destacar que la creciente incidencia de obesidad afecta también a la población infantil, habiéndose observado que entre los menores de 5 años hay 41 millones de niños con sobrepeso u obesidad. Además, a éstos hay que sumar los más de 340 millones de niños y adolescentes entre los 5 y 19 años en la misma situación. Los datos de sobrepeso y obesidad o sólo de obesidad para la población de 5 a 19 años se resumen en la **Figura 2**. En datos porcentuales, se ha pasado de un 4% de niños y adolescentes entre 5 y 19 años con sobrepeso y un 1% con obesidad en 1975 a un 18% y un 6-8% en 2016, respectivamente.

Con relación a las cifras de obesidad en España, existe un estudio observacional, longitudinal y multicéntrico, denominado estudio de Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal (IBERICAN) de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) realizado sobre una muestra de población española entre 18 y 85 años. La prevalencia de obesidad obtenida fue de 35,7% (IC 95%: 35,0-36,4%), un 36,6% en varones y un 34,9% en mujeres. Y no solo eso, sino que los porcentajes de obesidad se incrementaban significativamente con la edad. En resumen, aproximadamente un tercio de la población española podría cumplir criterios de obesidad (2).

Asimismo, otro análisis estadístico realizado sobre los participantes del Estudio Nutricional de la Población Española o ENPE (n=1601) nos permite estimar la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en la población infantojuvenil. Incluye sujetos con rango de edad entre 3 y 24 años. Las medidas antropométricas se tomaron en el domicilio de los participantes por observadores entrenados, de acuerdo con los protocolos estandarizados internacionales. La prevalencia estimada del exceso de peso (sobrepeso + obesidad) fue del 34,1% (IC 95%: 31,8-36,4). Por su parte, la prevalencia de la obesidad fue del 10,3% (IC 95%: 8,9-11,9). Resumiendo, la prevalencia estimada de sobrepeso y obesidad en la población española entre 3 y 24 años es alta y es mayor en varones que en mujeres según los datos obtenidos en el estudio (3).

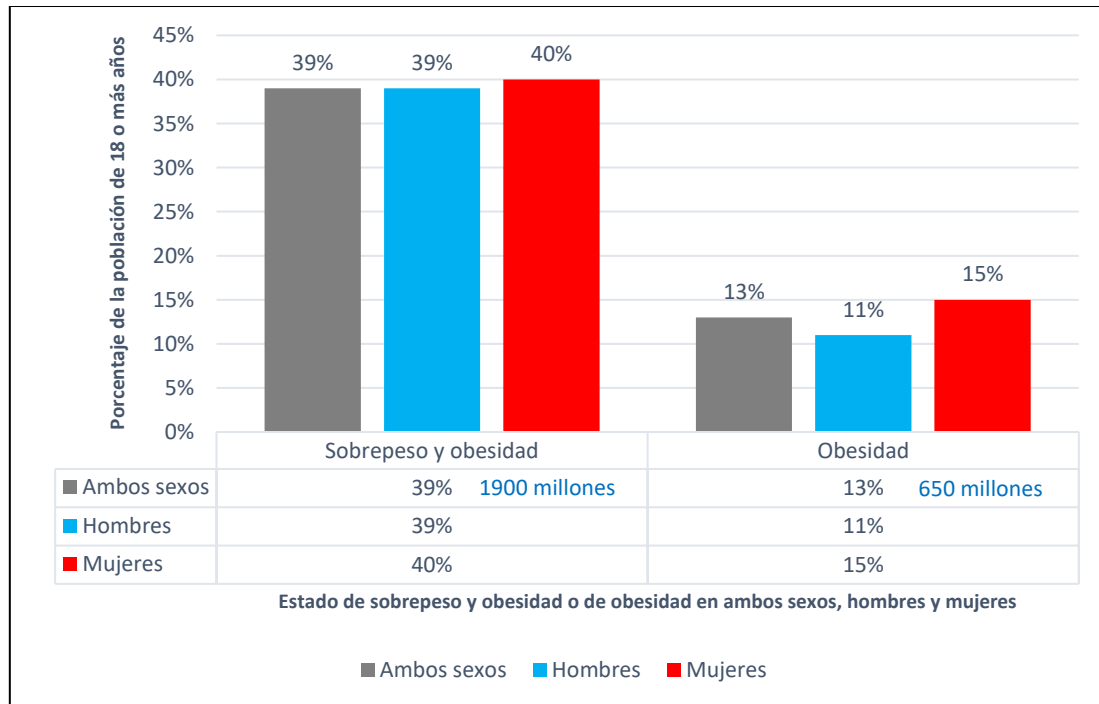


Figura 1. Porcentajes de población adulta (18 años o más) con sobrepeso y obesidad o sólo con obesidad a nivel mundial en el año 2016. Se presentan los datos porcentuales por sexos y en ambos sexos, así como los valores absolutos de población con sobrepeso y obesidad o sólo con obesidad a nivel mundial e independientemente del sexo (en azul, 1900 millones y 650 millones de personas, respectivamente (4).

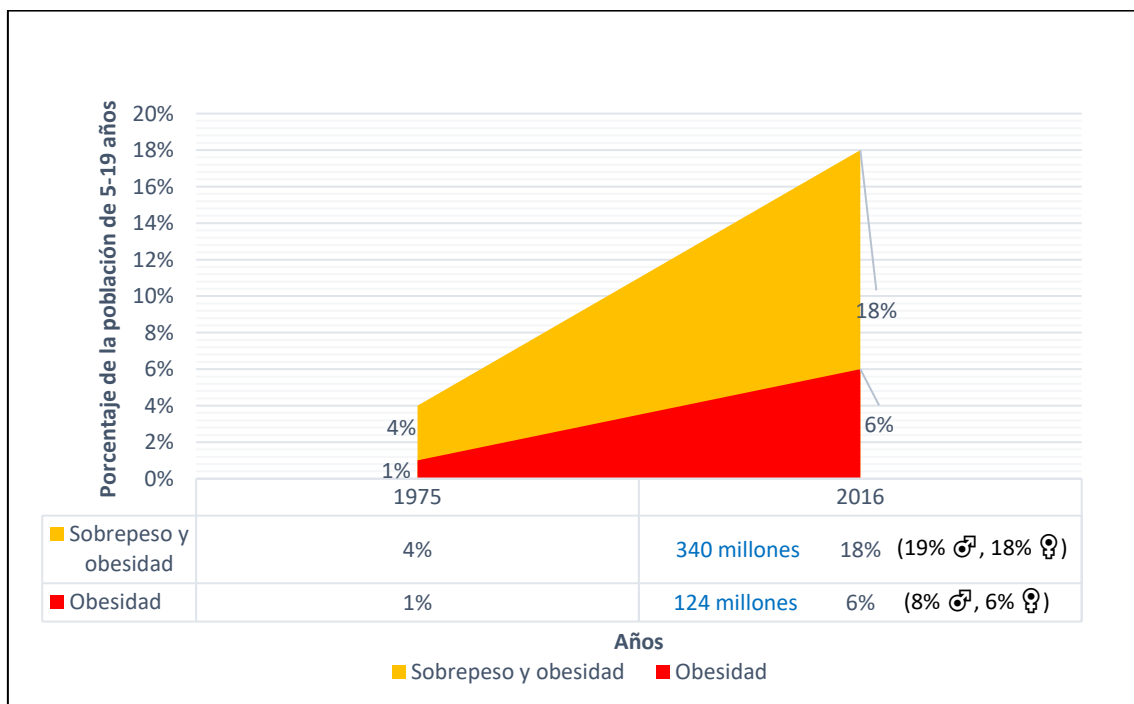


Figura 2. Evolución de los porcentajes de población de 5 a 19 años con sobrepeso y obesidad o sólo con obesidad a nivel mundial entre 1975 y 2016, según la OMS. Se presentan los datos porcentuales, también desglosados por sexos (hombres ♂ y mujeres ♀) en el 2016, así como los valores absolutos de población de 5 a 19 años con sobrepeso y obesidad o sólo con obesidad a nivel mundial (en azul, 340 millones y 124 millones de personas, respectivamente). En la gráfica, a simple vista, se intuye que la prevalencia de sobrepeso se ha más que triplicado (4).

1.3. Etiopatogenia de la obesidad

Recientemente, Pasca y Montero (5) han definido la obesidad como “una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, multideterminada por la interrelación entre lo genómico y lo ambiental, fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal (en relación con la suficiencia del organismo para alojarla), que conlleva un mayor riesgo de morbilidad”.

Es por ello por lo que la etiopatogenia de la obesidad debe ser entendida como algo complejo, donde coexisten factores genéticos, nutricionales y fisiológicos.

Se empezará, pues, presentando los factores genéticos involucrados en la etiopatogenia de la obesidad. La importante implicación de la genética en el desarrollo de la obesidad ya se venía sugiriendo, dada, por ejemplo, la asociación familiar que presenta la obesidad severa. Finalmente, diferentes estudios han acabado demostrando el papel de la genética en la aparición de la obesidad en edades tempranas e, incluso, se han reportado casos de obesidad monogénica con herencia mendeliana. Entre los genes implicados en el desarrollo de obesidad encontramos al gen relacionado con la masa grasa y la obesidad (FTO). El gen FTO se expresa, principalmente, en aquellas áreas hipotalámicas que regulan la ingesta de alimentos. De hecho, se ha reportado que los niños con 2 alelos de riesgo para este gen manifestaban una menor sensación de saciedad y, por consiguiente, mayor facilidad para la ganancia ponderal. Otro ejemplo de gen con posible papel en la obesidad es el gen del síndrome de Alström 1 (ALMS1), situado en el cromosoma 2 y cuya mutación en homocigosis se asocia al síndrome de Alström-Hallgren. Este síndrome, entre otros rasgos, presenta un incremento en las cifras de peso desde los 2 años que supera en un 100% los valores normales para la edad y el sexo del individuo. Un último ejemplo que ilustra la asociación entre genética y obesidad es el síndrome de Prader-Willi. El 70% de los afectados por este síndrome poseen alteraciones en diversos genes situados en el cromosoma 15 paterno. Uno de sus rasgos fenotípicos es la obesidad de inicio en la infancia.

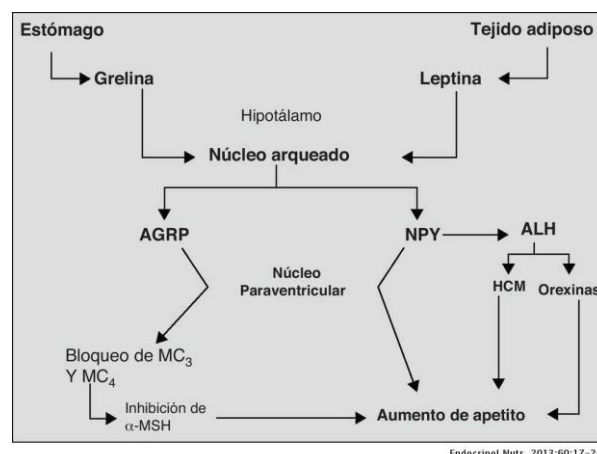


Figura 3. Principales péptidos y proteínas involucrados en la modulación del apetito, cuyas modificaciones pueden poner en marcha el desarrollo de obesidad. La ghrelina alcanza el ARH a través de aferencias de procedencia gástrica y favorece el apetito. La leptina, sintetizada en el tejido adiposo, también ejerce su acción inhibitoria del apetito y estimuladora del gasto energético por medio de ARH. En el ARH se liberan AgRP y NPY con acción sobre el PVH, ambas estimuladoras del apetito por diferentes vías. ALH: Área Hipotalámica Lateral. HCM: Hormona Concentradora de Melanocitos (6).

A continuación, se seguirá con los factores nutricionales y relacionados con el estilo de vida que pueden modular el peso corporal. En este sentido, González et al. (7) sugieren que el total de calorías consumidas, así como el tamaño y cantidad de las comidas diarias y la variedad de alimentos en la dieta, son claves en el desarrollo de obesidad. Actualmente, en los países desarrollados la población ha optado por una dieta con mayor contenido en carne y con toma de bebidas carbonatadas e hipercalóricas que contribuyen a un exceso de masa grasa corporal. En estos países, también se ha reducido la práctica de ejercicio físico. Es más, relacionada con la dieta se encuentra la flora bacteriana o microbiota intestinal. De este modo, no dejaremos de hablar del ampliamente discutido papel de la microbiota en el desarrollo de la obesidad. La disbiosis, es decir, la pérdida del equilibrio existente entre las distintas poblaciones bacterianas que colonizan el tracto intestinal se ha asociado a incrementos de peso y a resistencia a la insulina. Existen, al menos, dos estudios que sugieren la implicación de la microbiota en el desarrollo de obesidad. El primero, desarrollado por Sato et al. (8), halló que ratones alimentados con leche fermentada con *Lactobacillus gasseri* tenían adipocitos de menor tamaño en tejido adiposo mesentérico y niveles más bajos de leptina (adipoquina proinflamatoria). El segundo estudio, llevado a cabo por Ma et al. (9), también sobre modelos murinos (esta vez alimentados con una dieta rica en grasa), mostró una reducción de la esteatosis y de la resistencia a la insulina con la inclusión en la dieta de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*.

Por último, dentro de los factores fisiológicos con influencia en el peso corporal, encontramos un complejo surtido de hormonas. Entre ellas se encuentra la leptina, el Neuropéptido Y (NPY) y la ghrelina.

Por un lado, la leptina (liberada por los adipocitos) modula la ingesta de alimentos y el gasto energético. En concreto, a través del hipotálamo y, luego, del Sistema Nervioso Simpático (SNS), la leptina incrementa el gasto energético. Asimismo, también reduce la ingesta actuando sobre sus receptores presentes en el núcleo infundibular del hipotálamo. Lo hace por medio de la disminución de la secreción de factores inductores del apetito como el NPY y la proteína relacionada con Agouti (AgRP). AgRP bloquea los receptores hipotalámicos de la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH) o receptores de la MelanoCortina 3 y 4 (MC₃ y MC₄), oponiéndose a la acción de aquella.

Por otro lado, la α -MSH, sintetizada en el núcleo ARcuato del Hipotálamo (ARH) y por su acción sobre el núcleo ParaVentricular del Hipotálamo (PVH), inhibe el apetito y aumenta la termogénesis.

Tampoco se puede obviar la capacidad de la ghrelina para estimular el apetito por medio de su acción sobre el ARH. Entre otras vías, alcanza el ARH a través de aferencias vagales de origen gástrico. Los niveles de ghrelina se incrementan en situación de ayuno para favorecer la ingesta de alimentos.

Otras moléculas importantes por su potencial papel en la ganancia de peso son los péptidos intestinales, que regulan la ingesta de alimentos. Algunos ejemplos de péptidos intestinales son la ColeCistocinina (CCK), el Péptido liberador de Gastrina (GRP) y la bombesina, todos ellos inhibidores de la ingesta. En la otra cara de la moneda, se encuentra la insulina, una hormona eminentemente anabólica que favorece la captación tisular de glucosa y el almacenaje adipocitario de lípidos y, con ello, el incremento del peso corporal.

Estos son sólo algunos ejemplos de diversos factores y hormonas que regulan la ingesta de alimentos y el gasto energético y cuya disfunción, incremento o disminución de niveles (según el caso) pueden favorecer la aparición de sobrepeso y obesidad. En la **Figura 3** se recoge el papel de las moléculas descritas en la modulación del apetito y, consecuentemente, en la ganancia ponderal (6).

1.4. Enfermedades asociadas a la obesidad

Uno de los principales problemas de la obesidad es que va asociada a muchas otras patologías que aumentan enormemente la tasa de mortalidad de la población obesa, especialmente aquellas personas con obesidad abdominal o visceral. Es un factor clave, ya que todas las alteraciones metabólicas que le siguen están estrechamente relacionadas con el exceso de tejido adiposo a nivel abdominal, alrededor de las vísceras. Algunas de ellas, se resumen a continuación:

1. **Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (DM2):** En las personas con sobrepeso puede aparecer un estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo asociado que en algunos casos se ha relacionado con la DM2, considerándose que el 80% de los casos de DM2 tiene como origen la obesidad. Asimismo, la Diabetes Mellitus (DM) está considerada como un factor de riesgo frente a los accidentes cerebrovasculares (ECV). De hecho, la asociación propuesta entre DM y aterosclerosis concuerda con los datos epidemiológicos, ya que la ECV es la causa de muerte más frecuente en diabéticos.
2. **Dislipemia y dislipoproteinemia:** se caracteriza por una elevación preprandial de los triglicéridos y de los ácidos grasos, disminución de las Lipoproteínas de alta Densidad (HDL) y elevación de las Lipoproteínas de baja Densidad (LDL), llevando a un aumento del riesgo de ECV. Más concretamente, se habla de hipertrigliceridemia con valores de triglicéridos en plasma de más de 200 mg/dl, y de colesterol HDL (HDL-c) bajo si éste es inferior a 40 mg/dl en hombres y a 50 mg/dl en mujeres.
3. **Complicaciones cardiovasculares:** incluye Hipertensión Arterial (HTA), cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad tromboembólica. Según la American Heart Association (AHA) en 2017, se considera que hay HTA con cifras sostenidas en el tiempo de Presión Arterial Sistólica (PAS) mayores de 130 mmHg o de Presión Arterial Diastólica (PAD) mayores de 80 mmHg. Se sabe que la aterosclerosis es el pilar básico de la ECV. Respecto a la fisiopatología de esta última, existe evidencia de que la hiperlipidemia y la HTA son factores de riesgo de ECV.

4. Estas tres patologías en su conjunto forman parte de lo que se conoce como **síndrome metabólico (SM)**, el cual podría definirse como un conjunto de trastornos entre los que se incluye: obesidad abdominal; hiperglucemia en ayunas; estado de resistencia a la insulina; y dislipemias. Por su morbilidad, el efecto más importante del SM es la aparición de ECV.
5. **Enfermedades pulmonares:** La obesidad grave puede producir apnea obstructiva y síndrome de “hipoventilación por obesidad”. La apnea puede ser obstructiva (la más común), central o mixta y acompaña a la HTA. La hipersomnolencia, tanto nocturna como diurna, se asocia con pausas apnéicas durante el sueño, policitemia y finalmente insuficiencia cardíaca derecha.
6. **Enfermedades óseas, articulares y cutáneas:** Debido al sobrepeso, hay un mayor riesgo de osteoartritis. Además, el estado de hiperinsulinemia mantenido que puede ocurrir en los pacientes obesos hace que se altere la secreción de hormonas suprarrenales, lo que conlleva problemas cutáneos o un aumento de la fragilidad capilar por disminución de la síntesis de colágeno.
7. **Trastornos de la reproducción** El varón desarrolla hipogonadismo por aumento de tejido adiposo y ginecomastia debido a una disminución de la testosterona plasmática y Globulina ligadora de Hormonas Sexuales (SHBG), y a un aumento de los estrógenos (procedentes de la conversión de los andrógenos suprarrenales en el tejido adiposo). En la mujer se relaciona con oligomenorrea, anovulación e hiperandrogenismo, en relación con el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). El 40% de las mujeres con SOP son obesas. Es frecuente el aumento de andrógenos, disminución de SHBG, e incremento de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos.

2. TEJIDO ADIPOSEO

2.1. Características generales

El tejido adiposo es, en realidad, un tipo de tejido conectivo especial que dispone de gran cantidad de células muy especializadas, los adipocitos. Éstos, al igual que los fibroblastos (principal componente celular del tejido conectivo propiamente dicho), sintetizan moléculas precursoras de la matriz extracelular (MEC), como la reticulina pero también ejercen una importante función paracrina y endocrina a través de la secreción de múltiples factores hormonales conocidos como adipocinas.

Los adipocitos se diferencian a partir de células precursoras, los preadipocitos, en presencia de algunos mediadores endocrinos como la insulina o las somatomedinas (IGF-1). Un dato importante es que los preadipocitos pueden sufrir un proceso de envejecimiento celular en personas obesas o de edad avanzada, adquiriendo un fenotipo proinflamatorio que altera el funcionamiento del tejido adiposo.

Desde un punto de vista fisiológico, la función principal del tejido adiposo sería el almacenamiento y liberación de lípidos en función del balance energético, captando ácidos grasos libres de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) durante el periodo de absorción y almacenándolos en forma de triacilglicéridos dentro del adipocito. Asimismo, a este tejido se le han atribuido otras funciones como la función endocrina, la protección mecánica visceral o el aislamiento térmico.

Dentro del tejido adiposo, tanto por criterios estructurales como funcionales, se puede diferenciar tres subtipos tisulares (**Figura 4**):

- **El tejido adiposo blanco o unilocular (grasa blanca).** Es blanco por su coloración en fresco y unilocular porque sus células principales, los adipocitos blancos, almacenan triacilglicéridos (TAGs) en una única gota lipídica de gran tamaño contribuyendo a esa morfología redondeada característica al adipocito. Los adipocitos blancos se localizan en el tejido celular subcutáneo (TCS) y alrededor de las vísceras abdominales y torácicas. Sus funciones son las tradicionalmente atribuidas al tejido adiposo, es decir, generar una reserva energética a largo plazo y mantener la homeostasia del metabolismo lipídico.

- **El tejido adiposo pardo o multilocular (grasa parda).** Es pardo, también, por su coloración en fresco, y multilocular, porque sus adipocitos disponen de múltiples gotas lipídicas de menor tamaño en su citoplasma y destacan por su riqueza en mitocondrias y por estar rodeados de gran cantidad de vasos sanguíneos. Los adipocitos pardos se localizan en el cuello, la región supraclavicular, alrededor de los riñones y en la región paravertebral, alrededor de los grandes vasos. Respecto a su función, el tejido adiposo pardo no almacena energía en forma de TAGs, sino que la gasta en sus mitocondrias liberando calor radiante. Este proceso tiene lugar, sobre todo, durante los primeros días de vida postnatal. La principal responsable de la termogénesis es la proteína desacopladora 1 (UCP-1). Ésta estimula el desacoplamiento de la producción de adenosin trifosfato (ATP) respecto del tráfico de protones a favor de gradiente de concentración, tráfico que discurre a través de la membrana interna mitocondrial. Esa energía no almacenada en forma de ATP se convierte en calor.
- **El tejido adiposo pardo inducible o beige.** Presenta características intermedias entre los dos subtipos anteriores y puede diferenciarse a tejido adiposo pardo. Su aspecto es, indistintamente, unilocular o multilocular, pero su núcleo adopta una posición central. En su citoplasma hay gran cantidad de mitocondrias, aunque en menor cantidad que en el tejido adiposo pardo, y también suele estar muy innervado y vascularizado. Los adipocitos beige que componen este subtipo tisular se distribuyen por la región supraclavicular (como el tejido adiposo pardo) y en las mismas localizaciones que el tejido adiposo blanco (en el TCS y alrededor de las vísceras). Su principal función es la termogénesis, pero aquella que tiene lugar después del nacimiento siendo inducida por estímulos como el frío, los procesos inflamatorios e infecciosos (la termogénesis es responsable de la fiebre) o la estimulación simpática. Respecto a esta última, el neurotransmisor característico del Sistema Nervioso Simpático, la noradrenalina, se une a los receptores adrenérgicos β_3 (β_3 -AR), cuya activación se asocia a termogénesis (10) (11) (12) (13) (14).

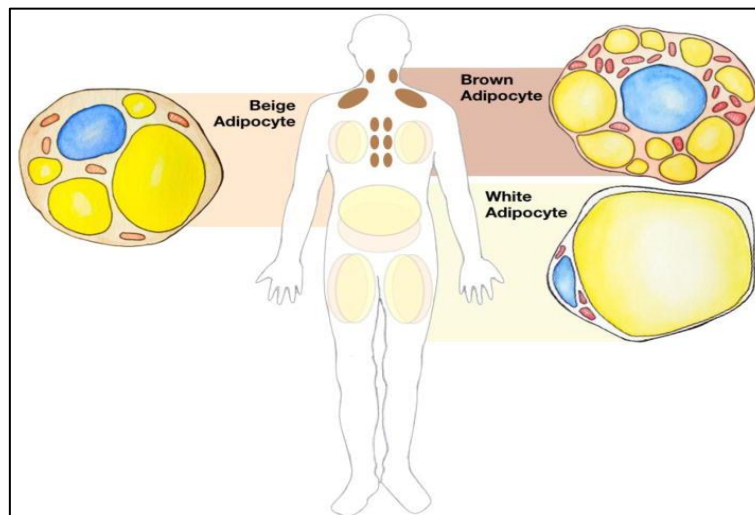


Figura 4. Representación gráfica de los tres subtipos de adipocitos: el adipocito blanco ("white"), el pardo ("brown") y el beige. Se aprecia la morfología característica de cada tipo de adipocitos: el blanco unilocular, el pardo multilocular y el beige multilocular. En el cuerpo vemos la distribución de cada tipo de adipocitos por colores. Las áreas marrones corresponden a las localizaciones del adipocito marrón y las claras, a las del adipocito blanco (15).

2.2. Función endocrina: secreción de adipoquinas

Como se ha comentado anteriormente, la mayor parte de los autores considera que el tejido adiposo ejerce una importante función endocrina siendo capaz de secretar citoquinas, quemoquinas y adipoquinas (16) (17).

En relación con las citoquinas, es frecuente clasificarlas de acuerdo con su papel en la respuesta inmune (18) diferenciándose aquellas con un papel proinflamatorio y otras con propiedades antiinflamatorias (19), evitando una inmunidad excesivamente estimulada. Pero es importante señalar que las citoquinas también desempeñan otras funciones, tanto en estado de salud como de enfermedad. Por ejemplo, su influencia a nivel celular les permite modular la proliferación y diferenciación celular en diversos tejidos (18) (20). Además, a largo plazo, un tipo especial de citoquinas, las **adipoquinas**, regula el apetito y el metabolismo, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis energética (18).

Se denomina adipoquinas a las citoquinas liberadas por el propio tejido adiposo. Se sintetizan tanto por parte de los adipocitos como de los macrófagos asociados al tejido adiposo (ATM) (21). En lo referido a su función, en modelos animales, se ha observado que las adipoquinas modulan el metabolismo energético, además de la respuesta inmune (18). Al igual que ocurría con las citoquinas, se clasifican en dos grandes grupos, proinflamatorias y antiinflamatorias (**Tabla 1**). Las adipoquinas proinflamatorias inician y promueven un estado inflamatorio de bajo grado, estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina (22), y, además, modulan, directamente, la secreción y la sensibilidad a la insulina (23). Las antiinflamatorias protegen de ese ambiente inflamatorio.

ADIPOQUINAS PROINFLAMATORIAS	ADIPOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS
<ul style="list-style-type: none"> • Interleuquina 6 (IL-6) • Leptina • Proteína quimio-atrayente de monocitos (MCP-1) • Factor de Necrosis Tumoral α (TNFα) • Resistina 	<ul style="list-style-type: none"> • Adiponectina

Tabla 1. Lista de adipoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La adiponectina es la principal adipoquina antiinflamatoria y en la literatura científica suele contraponerse a las demás adipoquinas, debido a que es de las pocas adipoquinas que sensibiliza a la acción de la insulina y ejerce funciones cardioprotectoras.

Por último, se cree que varias adipoquinas modifican su expresión y liberación en función de la cantidad de tejido adiposo corporal (18). Un exceso de tejido adiposo, como el que sucede en la obesidad, conlleva una mayor producción de adipoquinas proinflamatorias, en detrimento de las antiinflamatorias. Se genera así una inflamación de bajo grado que podría explicar la aparición de determinadas patologías asociadas a la obesidad como el ECV y que, desde luego, también será determinante en el desarrollo y crecimiento de diversos tumores (como se verá en apartados sucesivos), cuya frecuencia en sobrepeso y obesidad se encuentra incrementada.

2.3. Disfunción del tejido adiposo en la obesidad: influencia del microambiente

La obesidad es un trastorno del equilibrio de la energía, almacenándose dicho exceso en forma de TAGs en los adipocitos. Para responder a las necesidades crecientes de almacenamiento de lípidos, los adipocitos se hipertrofian y, finalmente, este mecanismo de adaptación celular se agota y experimentan apoptosis (17). Al producirse la apoptosis, se libera a la matriz extracelular lípidos, citoquinas y patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs) como, por ejemplo, ácidos nucleicos, colesterol, ácidos grasos, ATP y Especies Reactivas de Oxígeno (ROS). Estas moléculas liberadas activan la respuesta inmune innata mediada por macrófagos. De este modo, los restos del adipocito apoptótico son rodeados por macrófagos (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30). Así, se constituyen unas estructuras celulares con forma de corona que son seña de identidad de inflamación adiposa (17) (31). En la literatura científica, se les denomina **Crown-Like Structures (CLSs)**. La apoptosis de los adipocitos en obesidad podría actuar como un efecto llamada para los macrófagos, favoreciendo el inicio de un ambiente inflamatorio (32) (33) (34) (35).

Por otro lado, respecto a la función adipocitaria, en las diferentes fases de la expansión del tejido adiposo en obesidad, esos adipocitos hipertrofiados se vuelven disfuncionales y la interacción entre adipocitos y células inmunes del tejido adiposo estimula la lipólisis adipocitaria y, con ello, la liberación de lípidos al torrente sanguíneo. Este fenómeno protege de la obesidad, es decir, del incremento de tejido adiposo, ya que se desarrolla hipertrigliceridemia, resultante de la lipólisis incrementada, y ese exceso de lípidos en sangre se acumula, al final, en el hígado. Intuitivamente, para una misma cantidad de TAGs, si estos se acumulan en el hígado, lo harán en menor medida en el tejido adiposo, evitando su crecimiento y, con ello, la obesidad. Sin embargo, la acumulación de lípidos en el hígado conduce al desarrollo colateral de esteatosis hepática (36). Por otra parte, esos adipocitos hipertrofiados disfuncionales no sólo generan hipertrigliceridemia, sino que también incrementan la producción de factores proinflamatorios. Por último, por un efecto endocrino, esta ola de citoquinas interacciona con los tejidos periféricos favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina con hiperinsulinismo secundario, hiperglucemia, hiperlipemia y daño cardiovascular (en el contexto de síndrome metabólico resultante). Todos estos fenómenos se asocian a estrés oxidativo y favorecen el desarrollo y la progresión tumoral (17).

Para comprender la disfunción del tejido adiposo en obesidad, es preciso conocer su funcionamiento en condiciones normales, es decir, cuando el individuo no tiene exceso de masa grasa. En situación de normopeso, en el tejido adiposo existe un sistema compuesto por células inmunes y mediadores (tanto proinflamatorios como antiinflamatorios) que se encuentra en un estado de equilibrio caracterizado por un almacenamiento lipídico, una función endocrina y una sensibilidad sistémica a la insulina dentro de la normalidad. Diversos estudios ofrecen una aproximación de cómo se mantiene ese estado de equilibrio en la población de células inmunes. La citoquina clave en tejido adiposo cuando no existe obesidad es la interleuquina 33 (IL-33), que favorece el desarrollo y el mantenimiento de linfocitos Treg adiposos, productores de interleuquina 10 (IL-10), antiinflamatoria (17) (37). La IL-33, junto a la interleuquina 25 (IL-25), también actúa sobre otro tipo de células inmunes, las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2s), las cuales, por medio de las interleuquinas 5 y 13 (IL-5 y IL-13), favorecen el acúmulo de eosinófilos adiposos (17) (38). Estos eosinófilos son productores de interleuquina 4 (IL-4). En ratones, se ha visto que la IL-4 actúa sobre los ATM, los cuales se diferencian al fenotipo M2, en vez de a M1 (proinflamatorio). Por su parte, los macrófagos M2 se asocian a una adecuada sensibilidad sistémica a la insulina (17) (39) (40). Conviene aclarar que, aunque, tradicionalmente, se haya subdividido a los macrófagos en M1 (fenotipo proinflamatorio o clásico) y M2 (fenotipo antiinflamatorio o alternativo) según su estado de activación; en la actualidad, se sabe que los macrófagos pueden presentar un amplio abanico de grados de activación y se suelen clasificar de acuerdo con ciertas moléculas que expresan (30). Por motivos didácticos, asumimos la antigua clasificación dicotómica M1-M2. Para terminar, regresando al papel de la IL-4 en el tejido adiposo, ésta también se asocia a un incremento en la población de linfocitos Treg y de linfocitos T colaboradores 2 o T helper 2 (Th2) (17).

En la obesidad, se producen modificaciones en las poblaciones celulares de la MEC del tejido adiposo. Según la evidencia científica existente, estas modificaciones podrían deberse, en primera estancia, a un aumento de la producción de leptina (proinflamatoria) y a una disminución de la síntesis de adiponectina (antiinflamatoria) por parte de los adipocitos (17). Como consecuencia, disminuyen los linfocitos Treg y los linfocitos Th2 y, mientras tanto, se incrementan los linfocitos T colaboradores o helper 1 (Th1), que contribuyen a la inflamación. Tanto la leptina como el Complejo Mayor de Histocompatibilidad II (MHC-II), cuya expresión se encuentra incrementada en adipocitos de humanos y ratones obesos y el cual activa a los linfocitos Th1, juegan un papel en este fenómeno (17) (41). Los Th1 son más numerosos que los Th2 y los Treg en el tejido adiposo en obesidad, como ya se había mencionado, y, a través de la producción de interferón γ (INF γ), estimularían la diferenciación de los ATM a M1, en vez de a M2. Así, el cociente entre macrófagos M2 y M1 se altera también a favor de los últimos, es decir, a favor del fenotipo asociado a inflamación (17) (42). Otras células, como los linfocitos T citotóxicos y las células Natural Killer (células NK) también sintetizan INF γ en obesidad (17) (43), contribuyendo en este cambio en el fenotipo dominante de los macrófagos.

Lo explicado sobre la distribución de las distintas poblaciones celulares de la MEC del tejido adiposo en sujetos con normopeso o con obesidad se resume en la **Figura 5**.

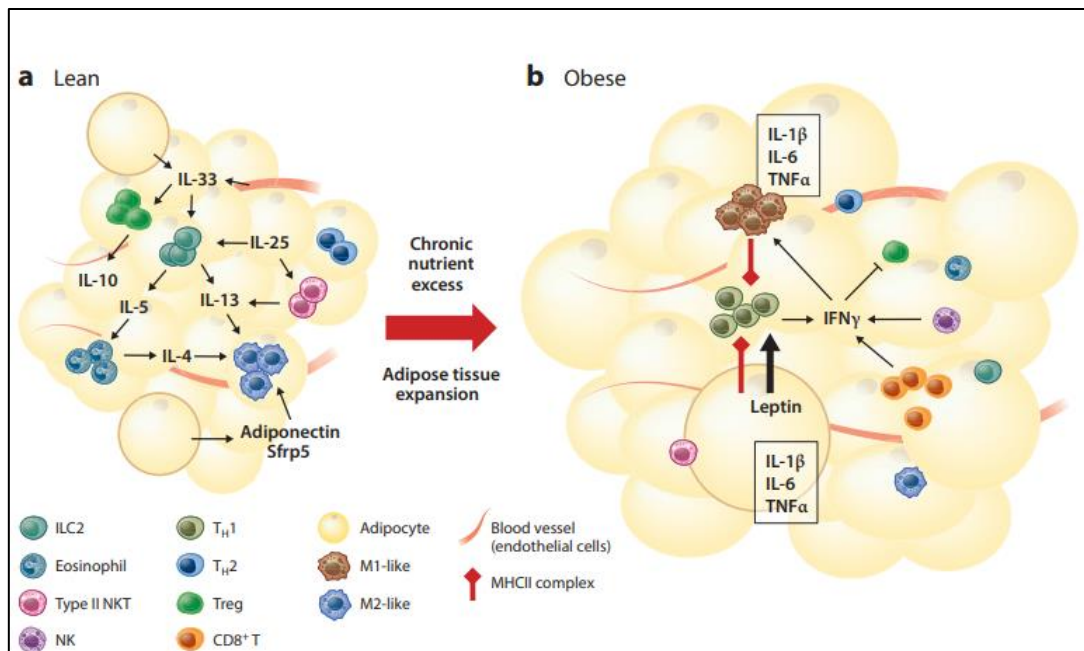


Figura 5. Distribución de células inmunes de la MEC del tejido adiposo en sujeto con normopeso (izquierda, “lean”) y con obesidad (derecha, “obese”). **A)** En el tejido adiposo de los sujetos con normopeso se expresan la adiponectina (por parte del adipocito) y la IL-33. Ambas son antiinflamatorias. La IL-33 estimula la secreción de IL-10 (antiinflamatoria) por parte de los Treg. La IL-33, también, junto a la IL-25, actúa sobre las ILC2 que producen IL-5 e IL-13. Estas favorecen la diferenciación de los ATM a M2 (sensibilizan a la insulina) en vez de M2 (favorecen la inflamación). La IL-5 lo hace indirectamente, a través de la IL-4, cuya producción es estimulada en eosinófilos. En resumen, predominan los macrófagos M2, los linfocitos Th2 y los Treg, dificultándose el desarrollo de inflamación. **B)** En el tejido adiposo de los obesos se genera un ambiente de adipoquinas proinflamatorias (leptina, IL-1β, IL-6 y TNFα). Así, por efecto de la leptina, predominan los linfocitos Th1 (el MHC-II también estimula a los Th1), en detrimento de los Th2 y los Treg. Los Th1 (favorecen la inflamación) producen IFNγ junto a otras células como los linfocitos T CD8⁺ y las células NK. El IFNγ estimula la diferenciación de los macrófagos al fenotipo M1 (favorece la inflamación). En resumen, predominan los macrófagos M1 y los linfocitos Th1, que favorecen la génesis de un ambiente inflamatorio (17).

En resumen, los macrófagos M2, los linfocitos Th2 y los linfocitos Treg protegen del ambiente inflamatorio y predominan en el tejido adiposo en condiciones fisiológicas. Por otra parte, los macrófagos M1, los linfocitos Th1, los linfocitos T CD8⁺ y las células NK contribuyen a generar un ambiente proinflamatorio y predominan en el tejido adiposo en obesidad.

2.4. Control de la ingesta de alimentos y del gasto energético

Como ya se ha comentado a lo largo de este trabajo, en un intento por conseguir la homeostasis energética, el tejido adiposo aumenta o disminuye la liberación de ciertas adipoquinas según las necesidades del organismo. De ahí, que el perfil de adipoquinas expresado en obesidad sea diferente del que ocurre en situación de normopeso. Estas adipoquinas, aparte de generar una inflamación de bajo grado como efecto colateral en la obesidad, también regulan la adquisición de calorías (mediante el incremento o reducción del apetito), el gasto energético (por termogénesis) y la distribución de sustratos energéticos (sintetizando o catabolizando TAGs a ácidos grasos según se requiera) y regulando la sensibilidad a la insulina, de la que depende la glucemia y, por tanto, la disponibilidad de glucosa para los tejidos.

Respecto a la regulación del apetito (aporte calórico) y de la termogénesis (gasto) por parte del tejido adiposo, existe una teoría bastante aceptada y extendida en la comunidad científica. En líneas generales, asegura que hay factores orexigénicos (algunos de ellos, adipoquinas), inductores del apetito e inhibidores de la termogénesis, que activan una **proteína AMP quinasa (AMPK)** a nivel hipotalámico. En cambio, los factores anorexigénicos la inhiben y disminuyen el apetito a la vez que incrementan la termogénesis. A continuación, se presenta la **Tabla 2** con algunos factores con potencial orexigénico y anorexigénico.

FACTORES OREXIGÉNICOS	FACTORES ANOREXIGÉNICOS
Adiponectina	Factor neutrófico ciliar (CNTF)
AgRP	Estradiol (E2)
Cannabinoides	Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)
Ghrelin	Insulina
Glucocorticoides	Leptina
	α -MSH

Tabla 2. Lista de factores orexigénicos (inductores del apetito) y factores anorexigénicos (inhibidores). La adiponectina y la leptina (orexigénica y anorexigénica, respectivamente) son adipoquinas (antiinflamatoria, la primera, y proinflamatoria, la segunda).

La **AMPK** es una proteína clave en la regulación de la homeostasis energética, ya que coordina múltiples vías metabólicas con la finalidad de adecuar la ingesta de nutrientes y el gasto energético a las necesidades del organismo (44). Lo consigue actuando como mensajero de la vía de señalización de múltiples factores orexigénicos y anorexigénicos. Dada su importancia metabólica, se le ha llegado a denominar “guardián” del metabolismo y de la homeostasis mitocondrial (45) y se ha considerado como el principal sensor energético de las células. En líneas generales, se activa en el hipotálamo como consecuencia de la reducción de los depósitos energéticos del organismo. Niveles elevados de AMPK a nivel hipotalámico incrementan la ingesta de alimento, y disminuyen la termogénesis en el tejido adiposo marrón. Los niveles elevados de AMPK también disminuyen la diferenciación del tejido adiposo blanco o beige a marrón. Todo lo contrario acontece con los factores anorexigénicos, como la leptina.

Resumiendo, en presencia de factores orexigénicos (como la adiponectina) se incrementa la ingesta calórica y se reduce el gasto energético dificultando la termogénesis, bien reduciéndola directamente o, indirectamente, disminuyendo la cantidad de tejido adiposo marrón disponible para llevarla a cabo.

No obstante, conviene señalar que varios estudios apuntan a que, a pesar del papel de AMPK como estimulante de la ingesta, la modificación del peso corporal atribuido a AMPK se debe en mayor medida a su función como regulador de la termogénesis y, con ella, del gasto energético (46).

En la práctica, la actividad de la AMPK hipotalámica se ha encontrado elevada en periodos de ayuno, mientras que se inhibe con la realimentación (47) (48) (49). Así por ejemplo cuando la AMPK se activa, se incrementa la ingesta; sin embargo, al inhibirse, ocurre lo contrario, es decir, hipofagia y pérdida de peso (48). En esta misma línea, en modelos genéticos con una AMPK constitutivamente activada (AMPK-CA) se incrementaron los niveles de ciertos factores orexigénicos en el hipotálamo. En concreto, se incrementaba los niveles de AgRP y de NPY en el ARH. Uno de estos factores anorexigénicos, el AgRP incrementa la actividad de AMPK en el PVH (48). El papel de AMPK en los núcleos hipotalámicos ARH y PVH y su efecto sobre el apetito y la ingesta se resumen en la **Figura 6**.

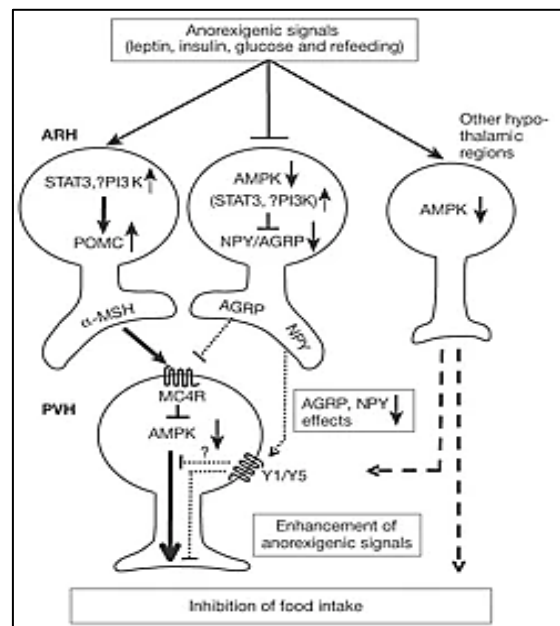


Figura 6. Modelo propuesto sobre la regulación que ejercen factores anorexigénicos en el control del apetito. Se observa que, en el núcleo hipotalámico ARH, los factores anorexigénicos desencadenan una disminución de la actividad de la AMPK (flecha hacia abajo) que lleva, finalmente, a una disminución de factores orexigénicos como AgRP y NPY (flecha hacia abajo) en el mismo núcleo. Consecutivamente, la disminución de AgRP conlleva en el núcleo hipotalámico PVH una nueva disminución de la actividad de AMPK (flecha hacia abajo) y, finalmente, una inhibición de la ingesta. Por otro lado, la situación inversa (la presencia de factores orexigénicos), desencadenaría un incremento de la actividad de AMPK induciendo, en última instancia, un aumento del apetito. El tejido adiposo, a través de factores orexigénicos (adiponectina) o anorexigénicos (leptina) podría regular, así, el apetito (48).

Por otro lado, en lo referente al gasto energético por termogénesis, recordamos que el tejido adiposo, a través del hipotálamo, no sólo modula el apetito, sino que también es capaz de regular la termogénesis en el tejido adiposo marrón y, con ello, el gasto energético. Se cree que lo hace a través de la fosforilación de la tan recurrida AMPK, la cual conduce a la activación del SNS. Así, existe evidencia de que la inyección de hormonas tiroideas en el Núcleo Ventromedial Hipotalámico (VMH) disminuye la fosforilación de la AMPK α a ese nivel y, con ello, su actividad, aumentando la activación del SNS y, consecuentemente, la pérdida de energía por termogénesis en el tejido adiposo marrón (50) (51) (52) (53) (54). Ello explicaría como en situaciones de superávit energético, los factores anorexigénicos (como la leptina del tejido adiposo) llevarían a una menor actividad de la AMPK y, por tanto, a la activación simpática de la termogénesis en el tejido adiposo (**Figura 7**).

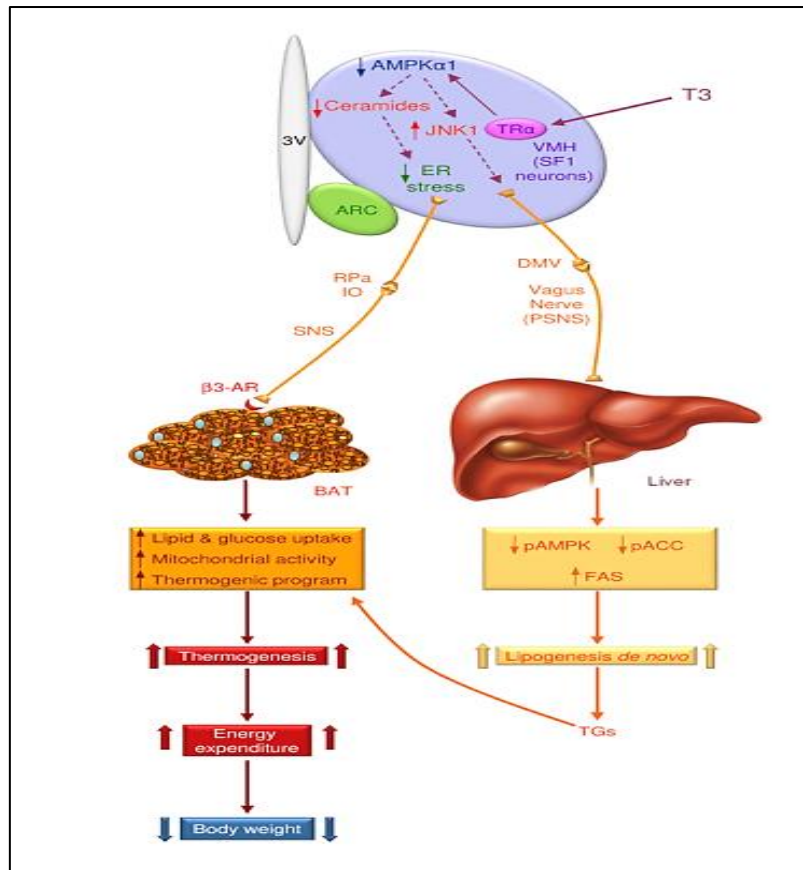


Figura 7. Modelo propuesto para la regulación del gasto energético por termogénesis en superávit energético. Si hay exceso de energía, el tejido adiposo, hipertrofiado, produciría factores anorexigénicos para bajar el apetito e incrementar la termogénesis. Estos factores anorexigénicos posiblemente actuarían sobre el núcleo hipotalámico VMH (arriba, en azul) llevando a una disminución de la actividad de AMPK (flecha hacia abajo) a ese nivel. A través de varios intermediarios se activaría el SNS (línea naranja a la izquierda) que actuaría sobre el tejido adiposo marrón (BAT). Ello llevaría a un incremento de la termogénesis (flecha hacia arriba, en el recuadro naranja de la izquierda, abajo) (54).

2.5. Papel del tejido adiposo en la fisiopatología del síndrome metabólico

En obesidad, los adipocitos modificaban la expresión de ciertas adipocinas con la finalidad de regular el metabolismo energético. Sin embargo, ello generaba, como efecto colateral, una inflamación de bajo grado a nivel local, en el tejido adiposo. Por otra parte, a nivel sistémico, las citoquinas inflamatorias de la obesidad también ejercían acciones endocrinas cuyos efectos, como veremos suponen un factor que predispone al desarrollo de determinadas patologías como el síndrome metabólico o el ECV.

Para comprender cómo el tejido adiposo disfuncional puede llegar a desencadenar el síndrome metabólico, es preciso reflexionar sobre la función de la adipocina antiinflamatoria por excelencia, **la adiponectina**. Ésta se expresa en mayor medida en sujetos con normopeso, en detrimento de las adipocinas proinflamatorias (IL-6, leptina, MCP-1 y TNF α), con acciones antagónicas.

Estructuralmente, la adiponectina es una proteína de 30 kDa constituida por una secuencia de 247 aminoácidos. Curiosamente, su extremo C-terminal comparte una gran similitud con las subunidades del factor de complemento C1q. Por ello y por su peso molecular, a la adiponectina también ha aparecido en la literatura científica con el nombre de Proteína Relacionada con el Complemento del Adipocito (Acrp30). Se expresa específicamente en el tejido adiposo y en cultivos tisulares de adipocitos completamente diferenciados (55) (56).

La adiponectina puede unirse a 2 tipos de receptores:

- **Receptor 1 de la adiponectina (AdipoR1):** presente en diversos fenotipos celulares, pero sobre todo en las fibras musculares esqueléticas.
- **Receptor 2 de la adiponectina (AdipoR2):** se expresa, principalmente, a nivel hepático.

Al contrario que muchas adipoquinas, la adiponectina disminuye sus concentraciones séricas con el aumento de masa grasa. Ello podría deberse a que la síntesis de adiponectina es menor en adipocitos de gran tamaño y resistentes a la insulina como los de la obesidad (57) (58). Es por esto que bajos niveles de adiponectina se han considerado pronósticos de patologías como la DM y ECV (59) (60).

Así, por ejemplo, en experimentos con modelos animales se ha demostrado que la adiponectina disminuye los niveles plasmáticos de glucosa facilitando, por tanto, la acción hipoglucemiante de la insulina. De hecho, se ha demostrado que la activación del receptor AdipoR1, a su vez, activa AMPK, provocando la translocación de los transportadores de membrana GLUT4 en miocitos, con la consiguiente captación de glucosa de la sangre (61).

Por otro lado, la activación de AdipoR2 (por medio de la activación de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR α y PPAR γ) aumenta la oxidación de los ácidos grasos y el gasto energético. Con la oxidación de los ácidos grasos, disminuyen los triacilglicéridos (los TAGs son su fuente de obtención) y aumenta la captación de glucosa, mejorando notablemente la sensibilidad a la insulina *in vivo* (60) (62) (63). Además, la activación del receptor AdipoR1 potencia la vía de señalización dependiente de AdipoR2 (donde PPAR γ es uno de sus mensajeros), al favorecer la fosforilación de PGC-1 α (PPAR- γ Co-activator 1 α), coactivador de PPAR γ (64) (65) (**Figura 8**).

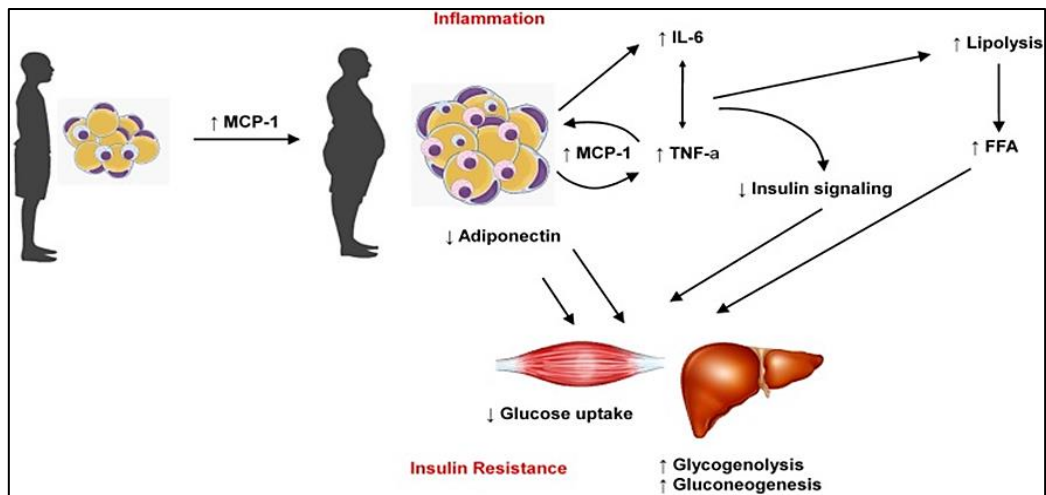


Figura 8. Papel de la adiponectina (adipoquina antiinflamatoria) y de las adipoquinas proinflamatorias (IL-6, MCP-1 y TNF- α /TNF α) en el desarrollo de la resistencia a la insulina. En obesos se reduce la producción de adiponectina, aumentando la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática (flechas hacia arriba, más glucosa pasa a la sangre) y disminuye la captación de glucosa en los tejidos periféricos (flecha hacia abajo, menos glucosa se extrae de la sangre). El efecto neto de estos procesos es el aumento de la glucemia que se opone a la acción hipoglucemiante de la insulina, generando resistencia tisular a su acción. Las adipoquinas proinflamatorias aumentadas (flechas hacia arriba), por diferentes vías, producen el mismo efecto que la disminución de la adiponectina (66).

No sólo la adiponectina protege al organismo de la resistencia a la insulina, sino que sus altos niveles también dificultan el desarrollo de aterosclerosis. La adiponectina es capaz de disminuir la respuesta endotelial frente a lesiones mecánicas (61). Además, incrementa el número de las células progenitoras de endotelio, facilitando en gran medida una adecuada reparación endotelial (61). A ello hay que sumar el hecho de que la adiponectina reduce la expresión de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y de la E-selectina, moléculas de adhesión endoteliales, todas ellas, que favorecen la adhesión de las células inflamatorias al endotelio. Esta adhesión es necesaria para que las células inflamatorias migren a través de la pared arterial (67), uno de los primeros pasos para el desarrollo de la placa de ateroma. La adiponectina, también favorece el paso de los macrófagos activados a macrófagos antiinflamatorios, reduciendo la aparición de células espumosas (68). Continuando con los macrófagos, la adiponectina incrementa los transportadores ATP-binding Cassette A1 (ABCA1), que transfieren colesterol del interior al exterior de esta célula inmunológica (69), dificultando la aparición de células espumosas. Asimismo, la adiponectina es capaz de reducir el contenido intracelular de ésteres de colesterol, y suprime a TNF α (factor proinflamatorio) a la vez que estimula la secreción de IL-10 (con perfil de acción antiinflamatorio), reduciendo la inflamación pro-aterogénica (68). Para terminar, adicionalmente a la prevención de la ateromatosis, la adiponectina previene la ruptura de las placas y la consiguiente trombosis, al aumentar la expresión del inhibidor tisular de metaloproteinasas 1 (TIMP1), que evita el adelgazamiento de la caperuza fibrótica que envuelve al núcleo de colesterol, de residuos celulares y de macrófagos de la placa (**Figura 9**) (62).

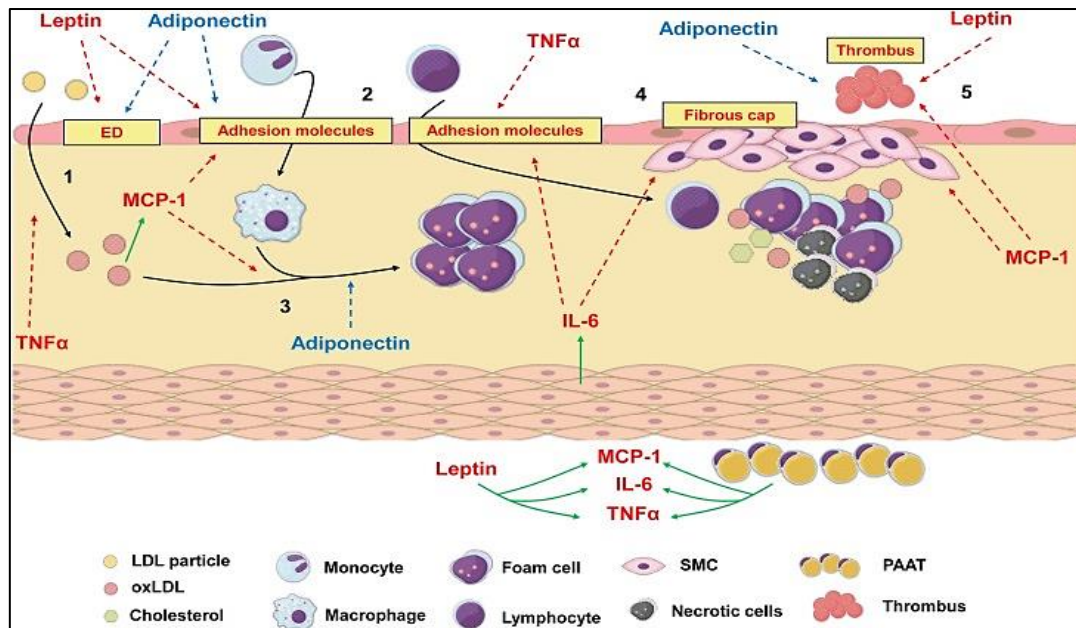


Figura 9. Papel de la adiponectina (adipoquina antiinflamatoria) y de las adipoquinas proinflamatorias (IL-6, leptina, MCP-1 y TNF α) en el desarrollo y estabilidad de la placa de ateroma en aterosclerosis. Algunos efectos de la adiponectina son: **1)** Favorece la disfunción endotelial (ED). **2)** Estimula la adhesión de células inflamatorias, como los monocitos, al endotelio para que estas puedan migrar a la íntima. **3)** Reduce la captación de lípidos como la Lipoproteína de Baja Densidad oxidada (oxLDL) por parte de los macrófagos de la placa, disminuyendo la aparición de células espumosas. **4)** Previene el debilitamiento de la caperuza fibrosa. **5)** Disminuye la trombosis (66).

En resumen, la adiponectina protege frente a la inflamación de bajo grado en el tejido adiposo y, con ello, se opone al desarrollo de la resistencia a la insulina y de aterosclerosis. Por otro lado, frente al papel protector de la adiponectina, se encuentran otros factores que favorecen dichos procesos. Entre ellos, se incluyen adipoquinas proinflamatorias: la leptina, la IL-6, el TNF α y el MCP-1 (66) (**Figura 10**).

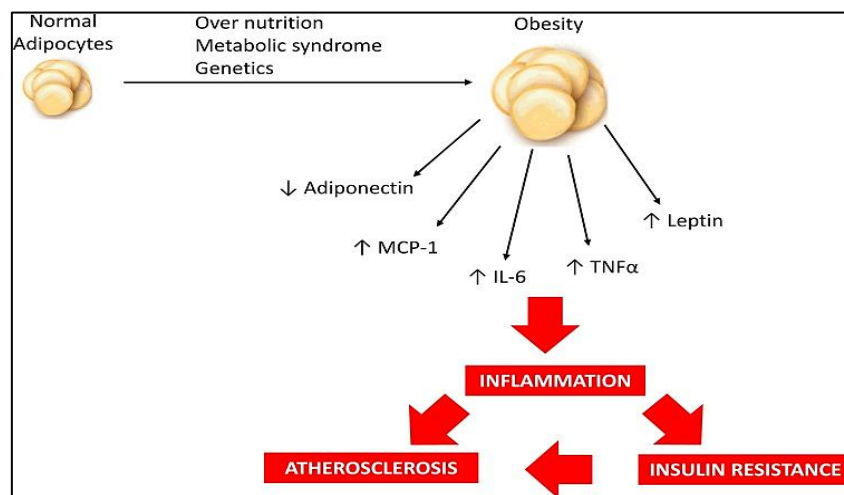


Figura 10. Cambios en la secreción de adipoquinas en la obesidad. Independientemente de su etiología, en la obesidad los adipocitos disminuyen la producción de adiponectina (adipoquina antiinflamatoria) y estimulan la de adipoquinas proinflamatorias (IL-6, leptina, MCP-1 y TNF α), generando una inflamación de bajo grado. Ese ambiente inflamatorio local se acompaña, a distancia, del desarrollo de aterosclerosis y genera resistencia tisular a la insulina que, a su vez, también favorece la aterosclerosis (66).

3. RELACIÓN ENTRE LOS ADIPOCITOS Y LA BIOGÉNESIS DEL CÁNCER

El tejido adiposo es un tipo de tejido conectivo especial que, entre otras funciones, se encarga de la regulación del metabolismo para satisfacer las necesidades energéticas tisulares. Sin embargo, en individuos con sobrepeso y obesidad, el perfil de adipoquinas expresado por el tejido adiposo se asocia, colateralmente, con un estado inflamatorio de bajo grado, que predispone al desarrollo de diversas entidades patológicas como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus o el ECV. De hecho, se ha llegado a considerar que la obesidad es una enfermedad inflamatoria subclínica de curso crónico (35) (70) (71). Esa “ola” de moléculas proinflamatorias contribuye no sólo al desarrollo de dichas patologías, sino también al inicio y progresión de algunos tumores (35) (72). Las principales adipoquinas proinflamatorias ejercen dos tipos de acciones:

- **Acciones directas:** a través de sus receptores, que activan vías de señalización intracelulares en células tumorales y, en líneas generales, favorecen la supervivencia y la proliferación celular.
- **Acciones indirectas:** por medio de otras sustancias, como pueden ser las hormonas, que actúan, éstas sí, sobre las células tumorales.

Así, en resumen, los procesos inflamatorios crónicos, como la obesidad, se asocian al inicio y desarrollo del cáncer y a la aparición de metástasis (35) (73). Más concretamente, se han relacionado con un mayor riesgo de determinados tumores como el cáncer de tiroides, el cáncer de próstata y algunos cánceres gastrointestinales (de estómago, intestino delgado, colon e hígado) (35) (74) (75).

3.1. Evidencias epidemiológicas de esta relación

Existe un creciente número de trabajos en la literatura científica que relacionan este efecto perjudicial del ambiente inflamatorio y de la obesidad con el desarrollo de cáncer. Además, es preciso señalar que la obesidad no sólo se asocia a una mayor incidencia de cáncer, sino también a una mayor progresión de diversos tumores. También se estima que la obesidad podría representar el 20% de las muertes relacionadas con el cáncer, un porcentaje de muertes nada desdeñable (30).

En el año 2018 se publicó un artículo con la revisión sistemática y el metaanálisis cuantitativo de varios estudios de cohortes prospectivos realizados en humanos (76). En este trabajo se estudiaba la asociación entre el IMC y 23 tipos diferentes de cáncer sobre la base de más de 300 artículos científicos, con más de 1,5 millones de casos estudiados. El metaanálisis llegó a la conclusión de que existe evidencia epidemiológica a favor de la asociación entre el IMC y el riesgo global de cáncer (**Figura 11**), estableciendo que por cada incremento de IMC en 5 kg/m² se producía un aumento moderado del riesgo global de cáncer.

Más concretamente, dentro de este mismo estudio se encontraron fuertes asociaciones positivas para el cáncer de endometrio (la asociación positiva más fuerte, con un RR: 1,48), para el adenocarcinoma esofágico (RR: 1,45) y para el cáncer renal (RR: 1,20) (**Figura 11**). La fuerte asociación entre el cáncer de endometrio y la obesidad es congruente con estudios previos. De hecho, los niveles circulantes de hormonas sexuales, posiblemente, son claves para explicar esa asociación entre obesidad y cáncer endometrial, según se desprende de algunos estudios basados en el uso de Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) (77) (78), especialmente cuando se ha reportado que un IMC elevado puede modificar la síntesis y biodisponibilidad de dichas hormonas sexuales y, con ello, sus niveles en sangre a través de múltiples vías metabólicas (79).

Por otro lado, también hay una explicación plausible para la fuerte asociación positiva entre el IMC y el riesgo de adenocarcinoma esofágico. Se sabe, pues, que el Reflujo Gastroesofágico (RGE) es más prevalente en individuos obesos, con elevado IMC (80) (81), y que el RGE predispone al desarrollo del esófago de Barret, una lesión precancerosa que puede evolucionar a adenocarcinoma esofágico (82).

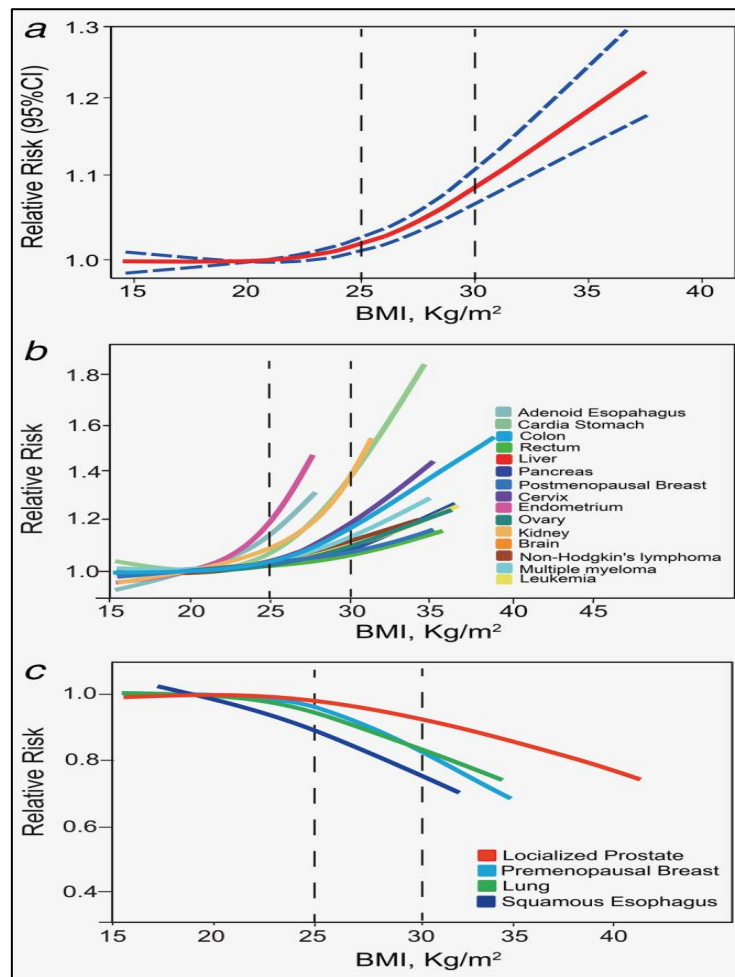


Figura 11. Asociación no lineal entre el IMC (BMI) y el riesgo de cáncer. A) Para el cáncer en general. Las líneas azules discontinuas representan los límites del IC 95%. En el cáncer de endometrio y el ESCC la asociación es más fuerte; **B)** Para aquellos tumores o cánceres específicos de tejido donde la asociación ha sido positiva; **C)** Para aquellos en los que la asociación ha sido negativa. Se excluye los tumores de cavidad oral, pues sólo presentan asociación en regresión lineal, no en regresión no lineal (76).

Curiosa y contrariamente a lo esperable, también se obtuvieron asociaciones inversas estadísticamente significativas entre el IMC y algunos tipos de cáncer, como el Carcinoma de Células Escamosas de Esófago (ESCC) (RR: 0,84), el cáncer de pulmón (RR: 0,91), el de cavidad oral (RR: 0,93) y el de mama premenopáusico (RR: 0,95) (**Figura 11**). Este hallazgo podría sugerir un débil efecto protector del incremento de IMC para algunos tipos de cáncer (débil, porque el RR se aproxima a 1). Sin embargo, en el caso del ESCC, del cáncer de pulmón y del de cavidad oral, la literatura científica sugiere la existencia de un tercer factor en juego: el tabaco. Así, se sabe que el tabaquismo está asociado tanto a una disminución del IMC como a un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Dada la considerable prevalencia del tabaquismo en nuestra sociedad, podría ser este hábito el responsable del incremento del riesgo de estos tumores, así como de un menor IMC, siendo falso que un IMC disminuido (como el que cabría esperar en fumadores) diese lugar por sí mismo a un incremento en el riesgo de algunos cánceres, resultando protector un IMC mayor. En este sentido, un estudio de cohortes prospectivo reportó una asociación inversa tanto del IMC como del perímetro de cintura con el riesgo de ESCC. No obstante, cuando se estratificaba el análisis de los datos en fumadores y no fumadores, la asociación inversa sólo se observó en el grupo de fumadores (80) (**Figura 12**). Dos estudios de cohortes prospectivos que analizaban, uno, la asociación entre el IMC y el cáncer de pulmón (83) y otro, la asociación entre IMC y 22 tipos de cánceres distintos (84) concluyeron que el IMC no modificaba el riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores, pero sí en fumadores con diferentes dosis de tabaco (según se vio en el primer estudio). El IMC tampoco modificaba el riesgo de cáncer de pulmón y cavidad oral en no fumadores, pero sí en fumadores y exfumadores, sobre todo para los valores más bajos de la escala de IMC (de acuerdo con el segundo de los estudios) (**Figura 13**).

En relación con el cáncer de mama premenopáusico, se sabe que la obesidad se asocia a una mayor aromatización en el tejido adiposo (a ese nivel, un enzima, la aromatasas, convierte los andrógenos circulantes en la sangre en estrógenos) y, por tanto, la obesidad se asocia también a niveles más elevados de estrógenos en sangre. Los estrógenos favorecen la proliferación celular e inhiben la apoptosis (85) (86) llevando al desarrollo de tumores (también favorecido por el ambiente inflamatorio de la obesidad). Lo que se cree es que en las mujeres obesas premenopáusicas las concentraciones de progesterona son más bajas, lo que reduce la proliferación de las células epiteliales mamarias dependiente de estrógenos (87) (88) (89). Ese papel de la progesterona no se registra en las postmenopáusicas, teniendo vía libre los estrógenos sintetizados a nivel local para ejercer sus efectos protumorigénicos.

Por último, este gran metaanálisis también ha mostrado una asociación inversa entre IMC y cáncer de próstata local, no así para el cáncer de próstata agresivo, donde la asociación es positiva. Estudios previos han apuntado a menores niveles de testosterona libre en obesos (90) y, que estos niveles bajos se asocian a un mayor riesgo de cáncer de próstata agresivo (91). Ninguna asociación estadísticamente significativa ha sido observada por el momento entre los niveles séricos de andrógenos y el riesgo de cáncer de próstata localizado, así que se necesitan más estudios al respecto para explicar la asociación negativa entre IMC y cáncer de próstata no localizado o agresivo.

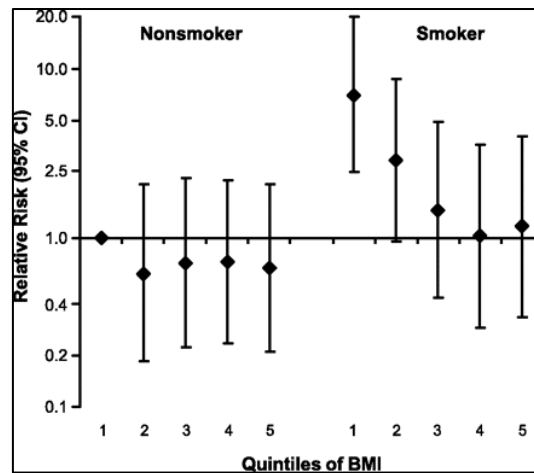


Figura 12. RR ajustado a múltiples variables con su IC 95% de ESCC según los quintiles de IMC para no fumadores ("nonsmokers", a la izquierda) y fumadores ("smoker" a la derecha). No se aprecia asociación para los no fumadores (el IC 95% del RR toca el valor 1), pero sí una asociación inversa en fumadores para el primer quintil. Puede deberse a una interacción entre el consumo de tabaco y el IMC (80).

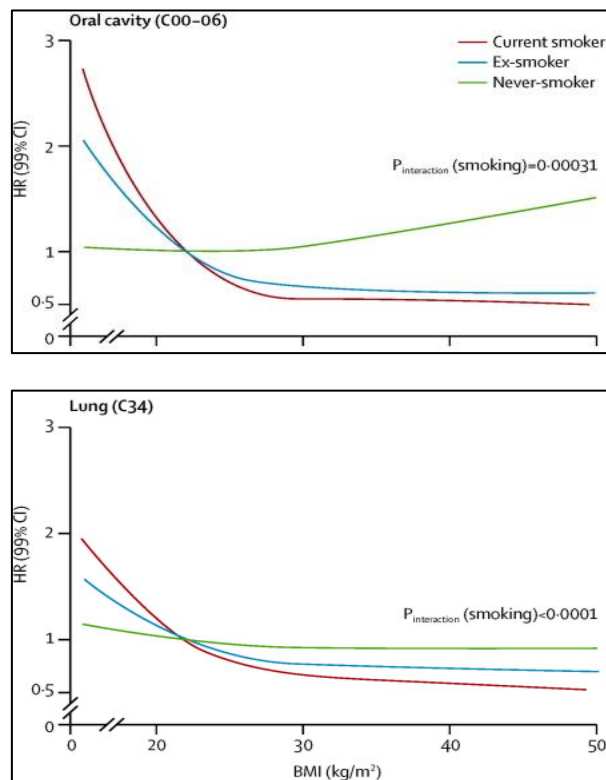


Figura 13. Asociación entre el IMC (BMI) y el riesgo de cáncer de cavidad oral ("oral cavity") y pulmonar ("lung") expresado en forma de Hazard Ratio (HR) según el consumo de tabaco: no fumadores (en verde), exfumadores (en azul) y fumadores (en rojo). No se aprecia asociación inversa para los no fumadores (línea verde), mientras que sí se registra para los exfumadores y fumadores (líneas azul y roja, respectivamente), especialmente para las cifras más bajas de la escala de IMC. HR=Hazard Ratio. $P_{interaction} (smoking)$ =valor p para la interacción en fumadores (84).

En definitiva, en la mayoría de los tumores, la obesidad se asocia a un mayor riesgo de cáncer, aunque existen algunas excepciones como el cáncer de cavidad oral, el cáncer de pulmón, el ESCC, el cáncer de mama premenopáusico y el cáncer de próstata localizado. Estas excepciones se cree que son debidas a la presencia de factores de confusión como el tabaco o los niveles de hormonas sexuales en sangre en diferentes etapas de la vida. Por lo tanto, llegados a este punto, conviene reflexionar sobre las diversas señales autocrinas, paracrinas y endocrinas que pudieran justificar la mayoritaria asociación positiva entre el exceso de peso y el riesgo de cáncer.

3.2. Señales paracrinas: la adiponectina y su receptor

Antes de empezar, conviene destacar la enorme importancia que tienen, en obesidad, los efectos paracrinós en la biogénesis tumoral. Los tumores más fuertemente asociados con el IMC se encuentran cerca de depósitos grasos, permitiendo la proximidad entre adipocitos y células tumorales, y por tanto las acciones paracrinós de las adipoquinas. Como cabría esperar, los tumores no asociados positivamente con la obesidad se desarrollan en órganos alejados de los depósitos grasos, como ocurre en el caso del cáncer de pulmón. En conclusión, la localización diferencial de tumores asociados y no asociados a la obesidad apoya la relativa relevancia de la acción paracrina de las adipoquinas en la aparición y el desarrollo de tumores en obesidad (35) (92).

Una de las señales paracrinós más importantes es la llevada a cabo por la **interacción de la adiponectina con su receptor**. Se ha reportado en ensayos clínicos una asociación entre la obesidad, los bajos niveles de adiponectina y el cáncer (92) (93) (94). Sin embargo, es cierto que la información disponible acerca del papel de la adiponectina en el cáncer es, al menos a primera vista, contradictoria. De hecho, se decía que cuando existía exceso de masa grasa con mayor producción de estrógenos (actividad aromatasa incrementada), bajaban las concentraciones de adiponectina y este hecho se asociaba a mayor riesgo de desarrollar cáncer (92) (95). Sin embargo, también se ha defendido que altos niveles de adiponectina, en el contexto de un proceso inflamatorio, se asociaban también a estadios más avanzados de malignidad, como sucede con el cáncer de próstata donde incluso podría ser un marcador de progresión, ya que la adiponectina se expresa más en estadios más avanzados (92) (96). Estos efectos, en principio antagónicos, podría justificarse por las diferentes isoformas que adopta la adiponectina (**Figura 14**). Las moléculas de adiponectina pueden asociarse y formar trímeros. Estos trímeros constituyen la **adiponectina de Bajo Peso Molecular (LMW)**, con propiedades antiinflamatorias. Cuatro o seis de esos trímeros pueden asociarse también entre sí formando 12- o 18-meros. Se trata de la **adiponectina de Alto Peso Molecular (HMW)**, con propiedades proinflamatorias (92) (97). En definitiva, según la isoforma de la adiponectina adoptada, está adipoquina tradicionalmente considerada antiinflamatoria, podría tener, también, efectos proinflamatorios.

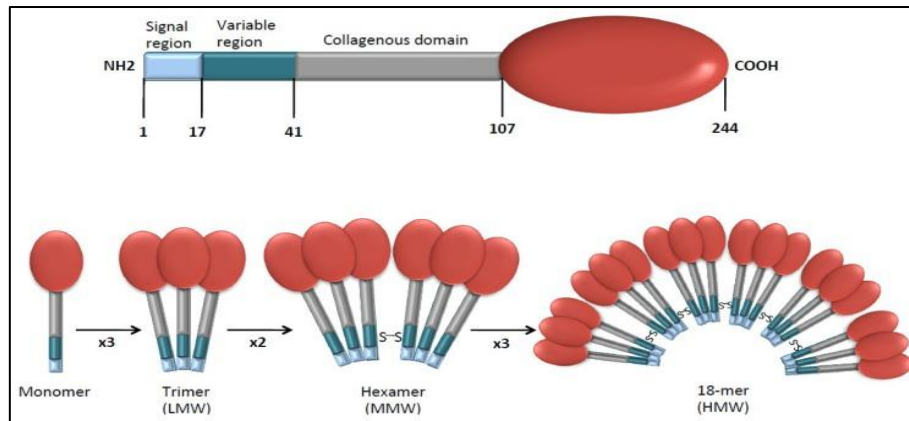


Figura 14. Estructura molecular de la adiponectina (arriba) y sus distintas isoformas (abajo). El monómero de adiponectina puede formar un trímero, que se conoce como adiponectina de Bajo Peso Molecular (LMW). Otra isoforma, la de Peso Molecular Medio (MMW) se constituye al unirse dos trímeros en hexámeros. Finalmente, la adiponectina de Alto Peso Molecular (HMW) se forma a partir de la unión de 4 o 6 trímeros, es decir, se trata de 12- o 18-meros. La adiponectina LMW es antiinflamatoria, y la de HMW, proinflamatoria (92).

En el caso concreto del cáncer de mama, las células epiteliales mamarias están en contacto directo con la grasa subcutánea (35) y se ha demostrado que la adiponectina inhibe la aromatización en los adipocitos, bajando los niveles tisulares de estrógenos y, por consiguiente, la estimulación del Receptor Estrogénico alfa ($ER\alpha$) presente en las células de cáncer de mama próximas. Dado que estas células son dependientes de estrógenos para su crecimiento, podría afirmarse que la adiponectina ejercería un efecto protector frente al cáncer de mama (35) (92) (98).

Por último, también se ha descrito que otras adipoquinas como la leptina, la IL-6 o el $TNF\alpha$ tienen capacidad de actuar sobre diversas vías de señalización y por tanto modificar la biogénesis de los tumores, especialmente de aquellos de origen endocrino. A continuación, se describirán estas vías clasificándolas en dos grupos fundamentales de acuerdo con las moléculas que las activan. Se trata de la **señalización mediada por componentes de la MEC** y la **señalización inducida por hipoxia** (35).

3.3. Señales paracrinas: Componentes de la matriz extracelular

Los datos recogidos en la literatura señalan que los adipocitos son capaces de modificar la matriz extracelular cuando se requiere un mayor almacenamiento de grasa (como ocurre en la obesidad). Ello es posible a través de la secreción, por parte de los adipocitos, de gran variedad de moléculas, entre las que se encuentran:

- **Componentes estructurales de la matriz:** colágenos, laminina, fibronectina, osteonectina y catepsinas (99).
- **Moléculas reguladoras:** por ejemplo, las Metaloproteasas de la Matriz (MMPs) e inhibidores tisulares de esas MMPs.

Como consecuencia de las alteraciones que se producen en la matriz extracelular en pacientes obesos, se producen dos hechos que favorecen el desarrollo de neoplasias: el estrés fibrótico; y la interacción entre los adipocitos y células tumorales.

3.3.1. El estrés fibrótico

Al incrementarse la proporción de colágeno en la MEC, los tejidos experimentan una situación de fibrosis y/o estrés que favorece el desarrollo tumoral.

En el cáncer de mama, se ha descrito que el colágeno VI, implicado en la fibrosis y sintetizado por los adipocitos, favorece la progresión tumoral en modelos *in vivo* (35) (100) y la ausencia de este colágeno VI reduce el crecimiento tumoral (35) (101). En otros estudios, en este caso basados en datos epidemiológicos, también se apoya esta asociación, considerando que la presencia de fibroblastos profibróticos supone un factor de riesgo para el desarrollo tumoral (102) (103). Una posible explicación para este hecho sería el papel estimulador que ejercen los productos de degradación del colágeno VI sobre el crecimiento de células tumorales en modelos *in vitro* (35).

También, en las neoplasias hepáticas y pancreáticas, la fibrosis podría estar implicada en la progresión tumoral por medio de las vías de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF β) y por medio de la transición epitelial-mesenquimal (EMT). La EMT es el proceso mediante el cual las células epiteliales se transdiferencian a miofibroblastos (35) (104) (105) y, al igual que los fibroblastos profibróticos en el cáncer de mama, favorecen el desarrollo tumoral.

3.3.2. Interacción entre los adipocitos y las células tumorales

Por otro lado, se ha descrito que los diferentes componentes del MEC pueden actuar como moléculas de señalización (106). Es el caso por ejemplo de las metaloproteasas (MMPs) cuya función sería degradar la matriz extracelular. En estudios preclínicos con ratones, se ha demostrado que la expresión de los genes que codifican para estas proteasas se modifica en función de los depósitos lipídicos en el tejido adiposo (107) (108), con el objetivo de adaptar la MEC a la hipertrofia y a la expansión de los adipocitos. Sin embargo, de manera colateral, no sólo se favorece la expansión de los adipocitos, sino también la de células tumorales adyacentes que se infiltran desde el estroma.

En el caso concreto de la **MMP-11 (Estromolisina-3, ST3)** se expresa más intensamente en los adipocitos del tejido adiposo visceral de ratones obesos (107) y su producción en adipocitos es inducida por células tumorales (106) (109). La MMP-11 tiene entre sus funciones:

- **A corto plazo**, mantiene la población de adipocitos y, con ello, favorece la supervivencia de las células tumorales al inicio de la carcinogénesis. Ello se debe a la comunicación paracrina entre adipocitos y células neoplásicas. Inicialmente, al inyectar células tumorales en ratones deficientes en MMP-11, se aprecian alteraciones tanto en la membrana plasmática como en la membrana basal de los adipocitos (106) (110), y este fenómeno determinaba una reducción del número de adipocitos. El déficit de MMP-11 también se asoció a una reducción del número de células tumorales (106) (111). En definitiva, la MMP-11, incrementada en obesos, podría evitar la pérdida de adipocitos y prevenir, así, la apoptosis celular y la necrosis tumoral, favoreciendo el desarrollo de neoplasias.

- **A largo plazo**, disminuye la diferenciación de adipocitos a partir de sus precursores e, incluso, revierte su diferenciación por un mecanismo autocrino (106). Por ejemplo, se ha especulado que los fibroblastos peritumorales que expresan MMP-11 en el cáncer de mama (tumor próximo a la grasa subcutánea) pueden proceder de la disminución de la diferenciación a adipocitos y de su desdiferenciación (112) (113). Estos fibroblastos aportan apoyo bioquímico y un “andamio” estructural para la invasión de células tumorales (106) (114) (115). Ese apoyo bioquímico a las células tumorales para su expansión por parte de los fibroblastos depende, en parte, de moléculas de señalización, como el Transforming Growth Factor beta 1 (TGFβ1) y el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1) (35) (116) (117).

En resumen, en obesos hay una mayor expresión de MMP-11 (o ST3) por parte de los adipocitos. A través de sus efectos, la MMP-11 aporta espacio físico para la expansión celular y su expresión en fibroblastos peritumorales favorece la implantación de las células neoplásicas y su capacidad para infiltrar tejidos. Por su parte, la MMP-11 también ejerce acciones autocrinas. Inicialmente, evita la liberación de lípidos por parte de los adipocitos. Una cantidad menor de lípidos en la MEC favorece la supervivencia de las células neoplásicas. Más a largo plazo, inhibe la diferenciación de los adipocitos a partir de sus precursores. Estos precursores dan lugar a fibroblastos peritumorales que sirven de sostén a las células neoplásicas (118).

3.4. Señales paracrinas: hipoxia adipocitaria

Respecto a la señalización inducida por hipoxia, es necesario señalar que, durante la expansión del tejido adiposo, como ocurre en obesidad, se produce hipoxia, a pesar de que los propios adipocitos producen factores angiogénicos pero este mecanismo resulta insuficiente (35) (119). Entre los factores angiogénicos de origen adipocitario destacan la adiponectina, la leptina, la angiopoyetina, algunos factores de crecimiento (factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF, y factor de crecimiento de hepatocitos, HGF) y el TGF (35) (120). Esa situación de hipoxia que ocurre en obesidad pone en marcha una serie de vías de señalización que llevan a disfunción del tejido adiposo con una modificación en el perfil de adipoquinas secretado. Tanto los factores angiogénicos como la secreción alterada de adipoquinas por los adipocitos disfuncionales favorecen la supervivencia y la expansión de las células tumorales (35).

En resumen, todas las señales paracrinas se ejemplifican en el modelo propuesto en la **Figura 15**. Las células tumorales interaccionan con diversas células de la MEC, modulando el crecimiento y la invasividad de las neoplasias. En la MEC encontramos células endoteliales, fibroblastos (que expresan MMP-11) y células inflamatorias. Destacan los adipocitos, que liberan sustancias con acción paracrina sobre las células tumorales, siendo claves para el desarrollo de las neoplasias. Así, por ejemplo, disminuyen la producción de adipoquinas antiinflamatorias (adiponectina) y aumentan la liberación de adipoquinas proinflamatorias (leptina, la IL-6 y el TNFα) y de factores angiogénicos (HGF y el VEGF). Los adipocitos también liberan componentes de la MEC, como la MMP-11, con efectos sobre las células tumorales siendo el resultado una mayor supervivencia e invasión de las células tumorales (35).

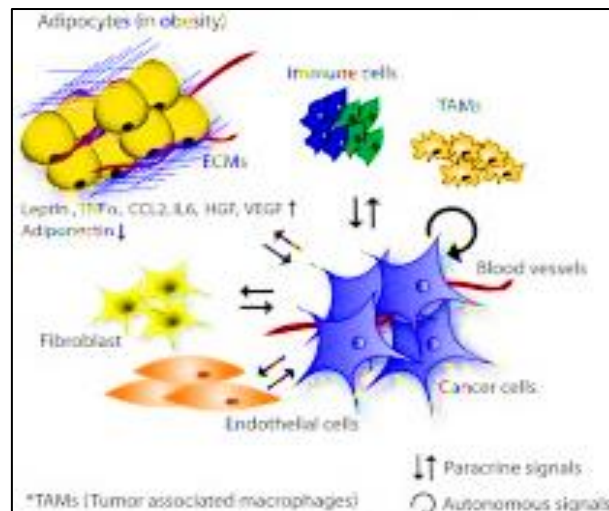


Figura 15. Señales paracrinas del tejido adiposo en la biogénesis del cáncer. Células tumorales ("cancer cells"), células endoteliales ("endothelial cells"), fibroblastos (como los fibroblastos que expresan MMP-11) y células inflamatorias ("immune cells" y TAMs). TAMs: Macrófagos Asociados al Tumor. (35).

3.5. Señales endocrinas: adipoquinas

El tejido adiposo sintetiza adipoquinas, hormonas y metabolitos lipídicos con acción endocrina y, por tanto, con capacidad para modular el comportamiento tumoral de neoplasias a distancia. Para una mejor comprensión de este aparatado, clasificaremos a estas moléculas con acción endocrina en tres subgrupos:

- Adipoquinas (trataremos el papel de la adiponectina y la leptina).
- Hormonas (se hablará de los estrógenos).
- Efectos sobre el metabolismo. Sobre todo, analizaremos el papel de la resistencia a la insulina y del Insuline-like Growth Factor-1 o IGF-1.

Respecto a las adipoquinas, los adipocitos tienen diferentes perfiles de secreción en función de las condiciones metabólicas del organismo. Habíamos dicho, por ejemplo, que cuando existía obesidad, los adipocitos se tornaban disfuncionales e incrementaban la producción de adipoquinas proinflamatorias, como la leptina, en detrimento de las antiinflamatorias, como la adiponectina. Otras adipoquinas, generalmente proinflamatorias, son la IL-6, el TNF α , el HGF, la resistina y el ligando 2 de las quimiocinas C-C Motif (CCL2) o MCP-1. Ninguna de ellas es producida exclusivamente por los adipocitos. En particular, la adiponectina y la leptina son muy abundantes en el tejido adiposo, y la IL-6, el TNF α y el CCL2 también son sintetizados en los macrófagos y en otras células inmunitarias. Nos centraremos en el papel de la adiponectina y de la leptina, ya que no sólo son más características del tejido adiposo, sino también son las más documentadas en lo referente a su asociación epidemiológica con el cáncer. También existen muchos ensayos preclínicos que estudian el papel de la adiponectina y de la leptina en el cáncer.

3.5.1. Adiponectina

Se sabe que los niveles de adiponectina presentan una asociación inversa con la obesidad y que, en ésta, niveles bajos de adiponectina favorecen la resistencia a la insulina, el inicio y mantenimiento de un ambiente inflamatorio y la ECV (35). La adiponectina, como vimos en el apartado anterior, presenta varias isoformas al circular por el torrente sanguíneo. Además, interacciona, como muchas otras citoquinas, con diferentes receptores, siendo los tres principales el AdipoR1, AdipoR2 (ya mencionados) (121), y el receptor de la T-Cadherina o CaDHerina 13 (CDH13) (35) (122). Conviene señalar que diversos estudios han reportado la expresión de los receptores AdipoR1 y AdipoR2 en tumores, tanto benignos como malignos, de diversos tejidos y órganos, entre los que se incluye el cáncer de endometrio, el cáncer renal, el cáncer de colon, el cáncer de mama, el cáncer de páncreas y el cáncer de pulmón (35) (123) (124) (125) (126) (127). El receptor de la T-Cadherina también se ha encontrado en células endoteliales asociadas a tumores mamarios en modelos murinos (128), de modo que la adiponectina podría regular la angiogénesis tumoral en estos modelos (35). En conclusión, es muy posible que los efectos ejercidos por la adiponectina sobre el comportamiento tumoral se encuentren mediados a través de estos tres receptores y las vías de señalización sobre las que actúan.

Finalmente, cabe destacar que, a pesar de que diversos estudios epidemiológicos vinculan los niveles elevados de adiponectina con un menor riesgo de cáncer (44) (129) (130), en estudios *in vitro* la adiponectina se ha asociado a un incremento en la angiogénesis peritumoral y, por consiguiente, a un aumento del crecimiento de las neoplasias (128) (131) (132). En línea con esta contradicción, a través de sus receptores AdipoR1 y AdipoR2, la adiponectina estimula la activación de AMPK (con efectos antitumorigénicos), pero también incrementa los niveles de un tipo de esfingosina (con efectos protumorigénicos).

Por otra parte, a través de la T-Cadherina, la adiponectina tiene propiedades protumorigénicas. Dado que las vías sobre las que actúa la adiponectina son compartidas por otras citoquinas, el efecto final de la adiponectina dependerá de si, en general, predominan las señales protumorigénicas o las antitumorigénicas mediadas por otras moléculas. A continuación, se desgranarán las vías de señalización sobre las que actúa la adiponectina con más detalle.

Activación de la AMPK

Además de estar implicada en la regulación hipotalámica del apetito, como ya hemos visto, su activación actúa sobre diferentes vías intracelulares, induciendo:

- La activación de p21 y p53, asociadas positivamente con la apoptosis y la detención del ciclo celular (130) (133) (134).
- La supresión de la expresión de la ciclina D1, necesaria para la progresión del ciclo celular. Su supresión paraliza el ciclo celular y, por consiguiente, el crecimiento tumoral (130) (134).

- Una mayor actividad de la Proteína Fosfatasa 2A (PP2A), defosforilando a Akt, es decir, inactivándolo. Akt es una proteína quinasa que apoya la supervivencia celular y es inducida por factores de crecimiento (44). Su inhibición, pues, no favorece la proliferación de células neoplásicas.

Niveles de esfingosinas

Los receptores AdipoR1 y AdipoR2 tienen también actividad ceramidasa una vez activados (35) (135), que consiste en la degradación de ceramidas a esfingosinas como la Esfingosina 1-fosfato (S1P). El incremento de S1P favorece la supervivencia celular (activa vías antiapoptóticas) además de poseer propiedades proangiogénicas, como acontece en modelos murinos de cáncer de mama (35) (131) (132).

Terminamos con las vías dependientes del receptor T-Cadherina. Los efectos de la adiponectina inductores de la angiogénesis y, por ello, aceleradores del crecimiento tisular también están mediados por el receptor T-cadherina del endotelio vascular peritumoral (35) (128). Conviene mencionar que la T-Cadherina es un receptor para la adiponectina HMW (92) (122), isoforma con propiedades proinflamatorias. Ello es congruente con su papel proangiogénico y acelerador del crecimiento tumoral.

En conclusión y como ya adelantábamos, se cree que, en obesidad, la confluencia de otros factores como la alteración en la secreción de otras adipoquinas, el ambiente inflamatorio, la resistencia a la insulina y los mayores niveles de IGF-1, inclinarían la balanza hacia el efecto antitumorigénico de la adiponectina (35).

3.5.2. Leptina

Una vez explicado el papel de la adiponectina en el cáncer, es necesario analizar cómo actúa otra de las principales adipoquinas, la leptina. La leptina se asocia positivamente con el incremento del IMC y, por consiguiente, con la obesidad. Respecto a su diana, el Receptor de la LEptina (LEPR u ObR) cuenta con hasta cinco subtipos, siendo el LEPR-B, también conocido como ObRb, el más importante. La interacción con ObRb es capaz de activar vías metabólicas intracelulares tradicionalmente consideradas como dependientes de la leptina. Es el caso de:

- La activación del Fosfatidil-inositol 3-Kinasa (PI3K).
- Las vías de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/ERK2).
- La vía de Janus quinasa 2/Transductor de señal y activador de la transcripción 3 (JAK-2/STAT3) (35) (136).

Se sabe que el ObR es expresado intensamente en las células tumorales de diversos cánceres como el esofágico, el gástrico, el pancreático, el de colon y el de mama, sobre todo si se compara con muestras control de tejidos sanos donde ObR no se expresa o lo hace con niveles residuales (35) (137) (138).

En lo referente a la función de la leptina, en estudios *in vitro* se ha constatado sus efectos antiapoptóticos, mitogénicos, proangiogénicos y prometastásicos. *In vivo*, concretamente en modelos murinos, se ha observado que la activación del receptor ObRb y de sus vías de señalización intracelulares, en particular la de las ERK1/2 y la JAK-2/STAT-3, favorecen la progresión tumoral y la aparición de metástasis en ciertos tumores de mama cuya progresión depende de las vías de señalización de Ras y PI3K (35) (139). Otro estudio planteado con ratones criados en un “ambiente enriquecido” (es decir, con una gran estimulación sensitiva, motora, cognitiva y social), curiosamente, halló una mayor expresión del hipotalámico Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), asociándose a una mayor activación simpática. Ésta a su vez se tradujo en unos niveles menores de leptina sérica y en un menor crecimiento tumoral, en este caso, de melanomas. En parte, la disminución de la leptina estaría implicada en este efecto, junto a unos niveles reducidos del IGF-1 e incrementados de adiponectina (35) (140). En otras palabras, la leptina no sería la única responsable del hallazgo.

3.6. Otras señales endocrinas: los estrógenos

Así como las adipoquinas modulan el comportamiento de los tumores, también lo hacen otras hormonas no exclusivas del tejido adiposo. En particular, cabe destacar el papel de los estrógenos, especialmente en tumores como el cáncer de endometrio y el cáncer de mama hormono-dependiente. Hechos epidemiológicos como la asociación de la obesidad y el cáncer de mama únicamente en mujeres postmenopáusicas (76), ya venía sugiriendo que las hormonas sexuales son clave en algunos tipos de cáncer. Concretamente, en mujeres postmenopáusicas, los preadipocitos expresan la enzima aromatasa y se convierten en una de las principales fuentes de estrógenos (35) en el tejido peritumoral. La interacción de los estrógenos con su receptor induce la expresión de vías de proliferación y de supervivencia, así como estimulan el proceso angiogénico (141) (142) (143).

3.7. Señales endocrinas: resistencia a la insulina y dislipemia

Hasta el momento, se ha explicado el papel de dos de las principales adipoquinas (la adiponectina y la leptina) y de los estrógenos en la biogénesis tumoral. Para terminar este apartado de las señales endocrinas, analizaremos los efectos que tienen sobre el cáncer las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

En primer lugar, es importante señalar la influencia de **la resistencia a la insulina**, y el papel del eje insulina-IGF-1. En obesidad, ya se ha mencionado que el perfil de adipoquinas promueve el desarrollo de resistencia a la insulina. Por su parte, los estrógenos (elevados en obesidad) incrementan los niveles de la hormona del crecimiento (GH) con propiedades hiperglucemiantes. Con la finalidad de intentar compensar esta hiperglucemia, se produce una hiperinsulinemia y se favorece el desarrollo de resistencia a la insulina (144) (145). Asimismo, existen datos en la literatura que relacionan los niveles elevados de insulina con una mayor supervivencia de las células tumorales, así como con efectos angiogénicos (146). En definitiva, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia favorecerían el desarrollo tumoral al aportar más energía en forma de glucosa a las células tumorales, contribuir al mantenimiento de un ambiente proinflamatorio (147) (148), favorecer el estrés oxidativo y el incremento de ROS (149), asociados a la carcinogénesis.

Por otro lado, se ha postulado que la hiperinsulinemia reduce la expresión de las proteínas de unión a IGF 1 y 2 (IGFBP-1 e IGFBP-2), incrementando, en consecuencia, la fracción libre de IGF-1 que se traduce en una mayor supervivencia celular por un efecto antiapoptótico (150) (151).

Existen datos epidemiológicos que apoyan una asociación positiva entre el hiperinsulinismo y el cáncer de mama. Por ejemplo, los niveles elevados de insulina en ayunas se asocian a una tasa de incidencia de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas 2,4 veces mayor que en controles (152) (153). En otro estudio de cohortes prospectivo, se ha descrito que el hiperinsulinismo en ayunas reduce la eficacia del tratamiento antitumoral y disminuye la tasa de supervivencia (153) (154).

Por último, conviene señalar que la comunicación entre adipocitos y células tumorales en cáncer de mama es bidireccional. Las células tumorales pueden inducir la lipólisis en los adipocitos, liberando, estos, sustratos energéticos claves para la subsistencia del tejido tumoral (153) (155). Véase la **Figura 16**.

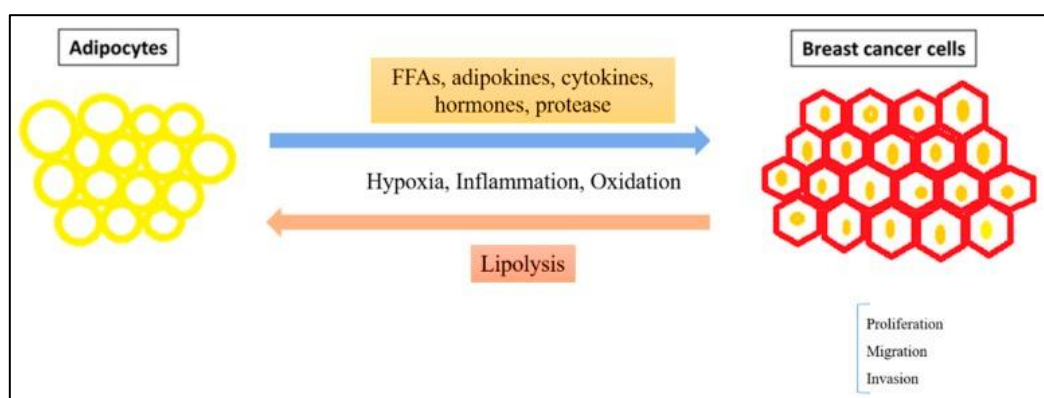


Figura 16. Modelo de la interacción entre adipocitos ("adipocytes") y células neoplásicas, en este caso, de un cáncer de mama ("breast cancer cells"). En obesidad, los adipocitos liberan, entre otras moléculas, adipoquinas y citoquinas proinflamatorias, hormonas y lípidos, como ácidos grasos libres (FFA). Todas ellas favorecen la proliferación, migración e invasión de las células neoplásicas en cáncer de mama. Las células neoplásicas también estimulan la lipólisis en los adipocitos. En respuesta, estos liberan lípidos que les sirven de sustrato energético a las células tumorales para crecer y multiplicarse (153).

Otras alteraciones metabólicas, como la **dislipemia** (que se engloba dentro del síndrome metabólico), también está considerada como factor de riesgo en el desarrollo de tumores. En un modelo murino de cáncer de mama, aquellos ratones con niveles más elevados de colesterol alcanzaron un mayor tamaño e índice de proliferación y, también, las metástasis pulmonares fueron más frecuentes. Asimismo, en estudios basados en datos epidemiológicos señalan que los niveles de colesterol de las LDL (LDL-c) elevados en plasma se han asociado a una mayor activación de receptores como el del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el ErbB2 (Her2-neu). La estimulación por medio del EGF de células tumorales activa las vías de señalización de Akt y ERK implicadas en la supervivencia celular (**Figura 17**) (156) (157).

La exposición a elevadas concentraciones de LDL en células de cáncer de mama disminuyó la expresión de algunas moléculas de adhesión como la proteína cadherin-related family member-3 (CDHR3), la molécula del Cluster de Diferenciación 226 (CD226), la claudina 7, la ocludina y la integrina β 8. La disminución de estas moléculas podría explicar la pérdida de adhesión de las células tumorales y su migración observadas tras la exposición celular a LDL, siendo ello preciso para la EMT, un hito importante para el desarrollo de metástasis.

Por último, en obesos resistentes a la insulina la lipólisis está incrementada (35). Niveles elevados de ácidos grasos contribuyen a incrementar la resistencia a la insulina (se trataría de una retroalimentación positiva) y se han asociado a una menor síntesis hepática de proteínas transportadoras de esteroides, concretamente de las SHBGs, favoreciendo la proliferación celular en tumores dependientes de hormonas (147) (158).

De una manera similar a lo descrito para el cáncer de mama, un metaanálisis que estudiaba la asociación entre marcadores lipídicos y el riesgo de tumores asociados a la obesidad halló una asociación positiva entre los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total y la incidencia de cáncer y una asociación inversa entre los niveles de HDL-c y la incidencia de neoplasias (159). La hipertrigliceridemia también favorece el estrés oxidativo celular y, por tanto, el incremento de las ROS (147) (158). Los niveles de ROS modulan las vías de señalización intracelulares y están incrementados en las células tumorales (158) (160) (161). Por tanto, los ROS podrían ser claves en la biogénesis del cáncer.

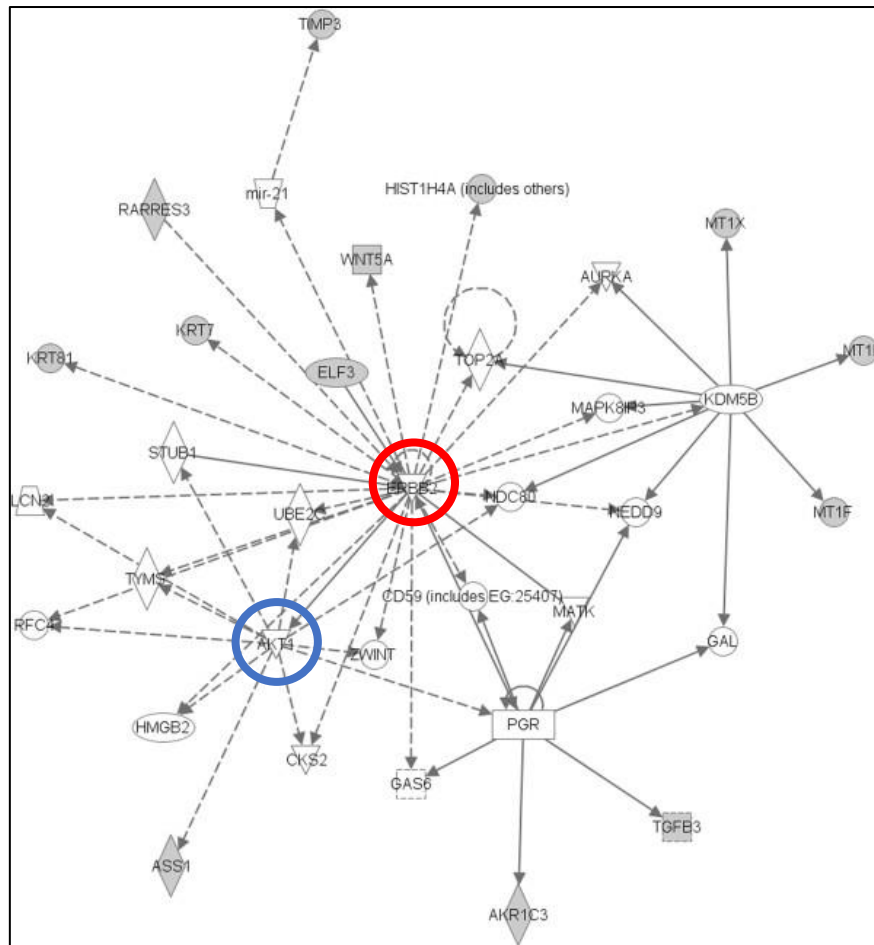


Figura 17. Vías ERK y Akt, implicadas en la supervivencia celular. En presencia de niveles elevados de LDL-c se activa el oncogen y receptor ErbB2 o Her2-neu (en rojo). Ello desencadena la fosforilación y activación de vías de señalización implicadas en una mayor supervivencia celular como la de ERK y Akt (en azul) (157).

3.8. Papel de la inflamación crónica del tejido adiposo en el origen del cáncer

Como ya se ha adelantado en este trabajo, la inflamación crónica (no tanto la aguda) que se produce en el tejido adiposo en pacientes obesos se ha asociado a la biogénesis del cáncer. Es en este tejido adiposo donde se origina la respuesta inmune y, del cual, procede esa “ola” de citoquinas que invade el torrente circulatorio. En general, se reducen las células con fenotipo antiinflamatorio y aumentan las proinflamatorias, como se ha explicado en apartados previos. Véanse, en la **Tabla 3**, algunas células inmunes cuyo número varía en personas con obesidad.

Estos cambios histológicos en el tejido adiposo tienen una explicación fisiopatológica. Recordamos que en la obesidad se producía una hiperplasia y una hipertrofia del tejido adiposo por una mayor demanda para almacenar TAGs. Progresivamente, estos adipocitos hipertróficos siguen creciendo hasta que, algunos, acaban sufriendo apoptosis. La muerte del adipocito desencadena una respuesta inmune innata. Como consecuencia, se reclutan macrófagos al tejido adiposo, que se disponen alrededor del adipocito apoptótico constituyendo las denominadas CLSs. Estas estructuras constituyen biomarcadores característicos de inflamación en el tejido adiposo.

CÉLULAS INMUNITARIAS ALTERADAS EN LA OBESIDAD

- Macrófagos (CD11c+ y CD9+)
- Células Mieloides Supresoras o Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs)
- Eosinófilos
- Neutrófilos
- Mastocitos o células cebadas
- Células dendríticas
- Células B
- Células Treg
- Células TCD8+
- ILCs

Tabla 3. Lista de células inmunitarias cuyo número varía en la obesidad. Se presentan en el orden en el que se explicarán.

Se sabe que **los macrófagos** son el tipo celular más abundante en el estroma tumoral de diversos tipos de cáncer. La abundancia de macrófagos se ha asociado a una mayor resistencia a la terapia citotóxica y a un peor pronóstico del cáncer (30) (162). En modelos preclínicos de cáncer de mama, se hallaron macrófagos que expresaban grandes cantidades de moléculas consideradas marcadores de células dendríticas, como la integrina alfa X o molécula del Cluster de Diferenciación 11c (CD11c) y el MHC-II. En modelos tumorales de cáncer de mama, estos macrófagos CD11c⁺ favorecen el crecimiento tumoral, ya que, al aumentar su población en el curso de la progresión del cáncer, también se incrementa el número de un subtipo de linfocitos T CD8⁺, con poca actividad inmunitaria. Más concretamente, estos linfocitos T CD8⁺ asociados a macrófagos CD11c⁺ expresan un correceptor cuya activación induce su apoptosis. El objetivo biológico final de la existencia de linfocitos “agotados” o “suicidas”, seguramente, es reducir el daño tisular en respuestas inflamatorias prolongadas demasiado intensas y descontroladas, a través de la pérdida de células inmunes (30) (163).

Los macrófagos CD11c⁺ no sólo se han encontrado en modelos murinos de cáncer de mama, sino también en ratones con obesidad inducida por la dieta, en los cuales promovían la resistencia a la insulina (30) (164) (165) (166). Así, la obesidad en ratones aportaría macrófagos CD11c⁺ adicionales en el cáncer de mama, preparados para que se comprometiera la inmunovigilancia y se favorezca el crecimiento tumoral (30).

Otros macrófagos expresan la molécula Cluster de Diferenciación 9 (CD9), que se trata de un marcador de exosomas (30) (167). A través de estos exosomas, los macrófagos podrían comunicarse con las células tumorales (30) y favorecer su proliferación.

Otras que aumentan en obesidad son las **células mieloides supresoras (MDSCs)**, las cuales intentan poner freno al ambiente inflamatorio y a la resistencia a la insulina asociados a la obesidad (30) (168). Se ha observado que las células tumorales de cáncer de mama secretan INF γ , el cual incrementa la expresión del ligando de la molécula de muerte programada (PD-L1) en las MDSCs. La sobreexpresión de PD-L1 en las MDSCs lleva a una supervivencia disminuida de las células T CD8⁺ PD-1⁺ y, por tanto, al comprometerse la inmunovigilancia, favorece el inicio y progresión tumorales (30) (169). Resulta curioso observar cómo células inmunosupresoras o antiinflamatorias favorecen la progresión tumoral cuando se ha venido diciendo que la inflamación crónica y las neoplasias se encuentran relacionadas. Lo que ocurre es que el sistema inmune intenta mantener el proceso inflamatorio bajo cierto control y para ello recurre a células inmunes antiinflamatorias. Por ello, en algunos tumores son más frecuentes los macrófagos M2 o antiinflamatorios que, además, son protumorigénicos. Las células inmunes antiinflamatorias, a corto plazo, previenen una inflamación excesiva a costa de disminuir la población de células inmunes típicamente proinflamatorias, como los linfocitos TCD8⁺, encargadas de la inmunovigilancia. A largo plazo, por la menor inmunovigilancia, es más fácil que algunas células tumorales no sean detectadas por el sistema inmune y sobrevivan, apareciendo el cáncer o progresando éste, si ya existía el tumor (30).

En obesidad, también se reduce la **población de eosinófilos en el tejido adiposo blanco**. Esos eosinófilos son sustituidos por otras células inmunes implicadas en la respuesta inflamatoria, como **los granulocitos**, que son activados. Como en toda reacción inflamatoria, los primeros granulocitos en llegar son los neutrófilos. De hecho, se ha descrito que los neutrófilos en tejido adiposo blanco se incrementan en tan sólo tres días de dieta rica en grasas. Los neutrófilos producen elastasa, una serina-proteasa con la capacidad de degradar elastina, un componente de la MEC del tejido conectivo (30) (170). La elastasa también escinde el Sustrato del Receptor de la Insulina 1 (IRS1), lo que impide que se active la vía de señalización de la PI3K (30) (171). En ausencia del IRS1, es el Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR) el que interacciona con el PI3K activando la proliferación de las células tumorales (172). La degradación de IRS1 llevada a cabo por la elastasa de los neutrófilos también se asocia a resistencia a la insulina.

De nuevo, en obesidad, también se incrementan **las células cebadas o mastocitos** que, en respuesta de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el INF γ , liberan catepsina 2, una proteasa implicada en la progresión tumoral y la resistencia a la insulina (30) (173).

Como vemos, el repertorio de células inmunes que experimentan alteraciones durante el desarrollo del sobrepeso y de la obesidad es muy amplio. Continuamos con las células dendríticas, un tipo de células inmunes con morfología estrellada. Las células dendríticas han llegado a considerarse las células presentadoras de antígenos más potentes (174). Son capaces de fagocitar antígenos (Ags) de su medio, procesarlos y presentarlos en su membrana a los linfocitos T naive (175). Dado que fagocitan antígenos pueden considerarse células de la respuesta inmune innata, si bien es cierto que también ponen en marcha una respuesta inmune adaptativa mediada por los linfocitos T. Lo que ocurre en obesidad es que la hiperplasia adipocitaria conlleva una **supresión de las vías de señalización de WNT- β -catenina** en las Células Dendríticas Clásicas de tipo 1 (cDC1) y **de PPAR γ** en las Células Dendríticas Clásicas de tipo 2 (cDC2) (30) (176), ambas con efectos antiinflamatorios (**Figura 18**).

En obesidad, los niveles de WNT10B, uno de los componentes de la vía WNT/ β -catenina y ligando de la β -catenina, disminuyen. WNT10B estabiliza a la β -catenina, bloqueando la hiperplasia adipocitaria (176) (177). Así, niveles bajos de WNT10B activan la hiperplasia adipocitaria, un proceso necesario para responder a la mayor demanda de depósitos lipídicos en esta situación. Asimismo, los niveles bajos de WNT10B inhiben la secreción de la IL-10, que protege de la inflamación. La balanza se inclina, pues, hacia la inflamación.

Por otra parte, el factor PPAR γ es clave en el acúmulo de lípidos en los adipocitos llevando a la hipertrofia adipocitaria. De hecho, la ablación de PPAR γ conduce a una severa lipoatrofia (178). PPAR γ es capaz de activarse por lípidos de la dieta, iniciándose así el almacenamiento lipídico (176) (178). También favorece la adipogénesis, es decir, la diferenciación a adipocitos desde sus precursores. En la obesidad, los lípidos de la dieta activan PPAR γ en los adipocitos. Como consecuencia, los adipocitos captan esos lípidos de la dieta y los almacenan, evitando que activen al factor PPAR γ en las células dendríticas. Sin activación de PPAR γ , estas células pierden sus propiedades antiinflamatorias y ello favorece el crecimiento tumoral.

En los adipocitos, la fosforilación de PPAR γ no impide su función adipogénica pero sí que modifica la expresión genética de factores relacionados con la resistencia a la insulina. Así, disminuye la expresión de la adiponectina, induciendo resistencia a la insulina, protumorigénica (179).

En definitiva, en la obesidad la modulación de las vías de señalización WNT/ β -catenina y PPAR γ llevan a las células dendríticas a perder su papel antiinflamatorio. Es más, se activan y presentan antígenos a los linfocitos T, poniendo en marcha una respuesta inmune adaptativa (30). En principio, esto favorecería la inmunovigilancia y evitaría el desarrollo y crecimiento tumorales. Sin embargo, una presentación de antígenos persistente en el tiempo, como la que ocurre en obesidad, lleva a una inflamación crónica, con células T PD-1⁺ y agotamiento de sus precursores. Así, al activarse las células T, se reducen las células T naïve periféricas, disminuye la diversidad de receptores de células T, se acelera la involución tímica asociada a la edad (lo que es esperable, ya que los linfocitos T proceden de la reserva tímica) y se expresan marcadores de agotamiento de los linfocitos T, como PD-1 (30) (180) (181). PD-1 favorece la apoptosis de células inmunes, comprometiéndose, en este caso, la inmunovigilancia y siendo facilitada la biogénesis tumoral. De hecho, el bloqueo de PD-1 y de su ligando (PD-L1) se ha ensayado como inmunoterapia en obesos con melanoma, resultando altamente eficaz (30) (182).

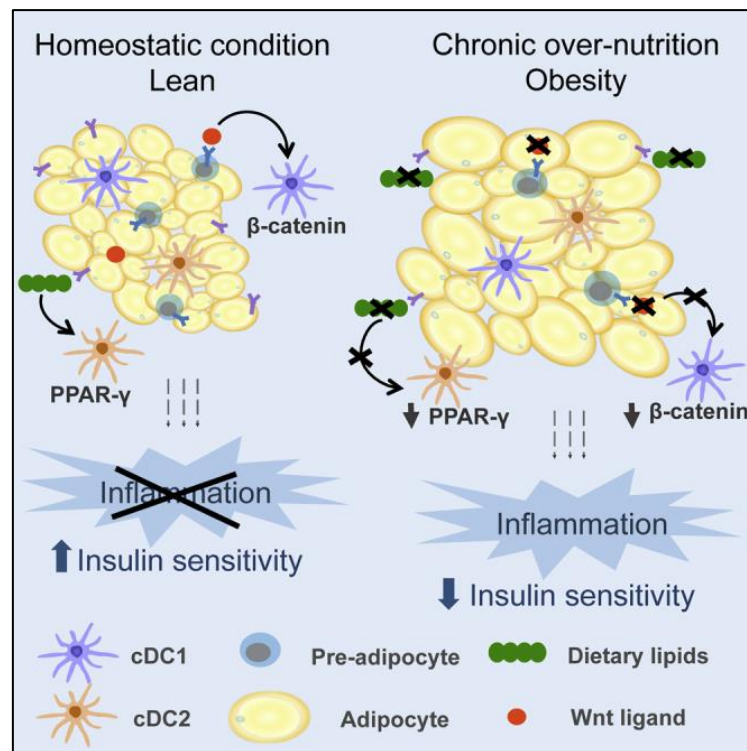


Figura 18. Modelo de los efectos de la obesidad sobre las células dendríticas (cDC1 y cDC2) y su relación con la inflamación. En obesidad (a la derecha, "chronic over-nutrition/obesity") los adipocitos captan los lípidos de la dieta (en verde) que dejan de estar disponibles para la activación de PPAR γ en células dendríticas (flecha hacia abajo). Sin la activación de PPAR γ , las células dendríticas adoptan un papel proinflamatorio. De igual forma, en la obesidad se reducen los niveles de Wnt (en rojo), ligando de la β -catenina. La β -catenina deja de ser estable, disminuye (flecha hacia abajo), lo que lleva a menores niveles de IL-10 (citoquina antiinflamatoria) en células dendríticas y a inflamación. (176).

Las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, activan la respuesta inmune adaptativa en obesidad. Así, los linfocitos B (efectores de la respuesta inmune adaptativa) también acuden al tejido adiposo blanco en obesidad (30). En modelos preclínicos se ha encontrado que la depleción de linfocitos B protege de la resistencia a la insulina con dieta rica en grasas. Sin embargo, su depleción no protege de la ganancia de peso. De esta discordancia, se puede deducir que los linfocitos B no tienen ningún papel en la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. No obstante, estas células inmunes podrían favorecer la apoptosis adipocitaria y, muy posiblemente, la consiguiente formación de CLS que la acompaña (30) (183), generando inflamación y resistencia a la insulina en obesidad.

Continuando, ahora, con los linfocitos T, se ha reportado que en el tejido adiposo blanco de ratones con normopeso se encuentran linfocitos Treg (30) (184) (185). Los linfocitos Treg expresan IL-10 (citoquina antiinflamatoria) (30) (186) y previenen de la formación de CLSs y de la consiguiente inflamación. En obesos, se ha constatado que la población de linfocitos Treg se encuentra disminuida, lo que se asocia a inflamación y a desarrollo tumoral (30). Otro tipo de linfocitos T, como los linfocitos T CD8⁺, incrementan su número en el tejido adiposo en obesidad (30), al menos en fases iniciales, antes de que se agoten. El incremento de los linfocitos T CD8⁺ antecede a la de otras células inmunitarias como los macrófagos que, recordamos, eran claves en la constitución de CLSs y en el inicio de la inflamación en obesidad. La sobrepoblación de linfocitos TCD8⁺ también contribuye a generar resistencia a la insulina, protumorigénica (187).

Finalmente, conviene señalar que las ILCs proliferan en caso de obesidad y liberan IFN γ , lo cual favorece la resistencia a la insulina y la aparición de un ambiente inflamatorio mantenido con efectos protumorigénicos (30) (188).

4. RELACIÓN ENTRE EL TEJIDO ADIPOSO Y LA RESISTENCIA A QUIMIOTERAPIA

Como se ha descrito en este trabajo, los adipocitos en personas obesas contribuyen a generar un ambiente inflamatorio ideal para la biogénesis tumoral. Además, una vez iniciado el cáncer, las células fundamentales del tejido adiposo mantienen una comunicación bidireccional con las células neoplásicas, especialmente en tumores próximos a depósitos de grasa, como el cáncer de mama. Esta comunicación, mediada por metabolitos, hormonas, adipoquinas y citoquinas proinflamatorias, entre otras, favorece, asimismo, la proliferación, migración e invasión de las células cancerosas.

No obstante, además de estimular el crecimiento del tumor y su capacidad invasiva, la evidencia científica sugiere que los adipocitos podrían proteger al tumor de la acción de ciertos tratamientos antitumorales, como la quimioterapia. Hablaremos, pues, de la relación existente entre los adipocitos y la resistencia a la quimioterapia. Se diferenciará entre dos grandes grupos de mecanismos:

- **Mecanismos que antagonizan o se oponen al efecto de los tratamientos:** es evidente que, en obesidad, las células neoplásicas tienen más capacidad para sobrevivir e invadir tejidos y, por consiguiente, las terapias antitumorales serán menos eficaces. Habrá, pues, más resistencia a cualquier tratamiento, incluidos los quimioterápicos (189). No se expondrán los mecanismos moleculares implicados, por ser los mismos que asocian obesidad y biogénesis tumoral, ampliamente explicados en apartados anteriores.
- **Mecanismos que dificultan la llegada de los fármacos a sus dianas:** en este segundo grupo se incluye la fibrosis tisular asociada a la obesidad y las alteraciones en la actividad de las bombas de eflujo en células neoplásicas.

En lo referente a **la fibrosis**, cabe recordar que los adipocitos disfuncionales en personas obesas segregan sustancias que modifican el funcionamiento de la matriz extracelular y ocasionan estrés fibrótico. En otras palabras, obesidad y fibrosis tisular se encuentran asociadas.

Se conoce como **bombas de eflujo** a un grupo de proteínas transportadoras que se localizan en la membrana plasmática de algunas células, como las tumorales, cuya función es movilizar sustancias del citoplasma hacia el exterior de la célula. Su presencia en células neoplásicas puede reducir la concentración intracelular de ciertos agentes antitumorales, generando resistencia a la quimioterapia. Se ha descrito que esta capacidad para generar resistencia a ciertos agentes quimioterápicos depende del perfil de lípidos séricos y este perfil, en obesos, se encuentra alterado. Este hecho podría asociar la obesidad a una mayor resistencia a la quimioterapia.

Así, por ejemplo, un estudio en modelos murinos reveló que los niveles séricos de colesterol total y de LDL-c se encuentran elevados durante el tratamiento con doxorrubicina (lo mismo ocurre en obesidad) de una manera concentración-dependiente. Además, también se hallaron elevadas las concentraciones de ácidos grasos en suero respecto a los controles, especialmente los de cadena larga, tanto saturados como insaturados, respecto a otras fracciones lipídicas. Se cree que la elevación de ácidos grasos en suero puede deberse a una reducción o supresión de la β -oxidación de ácidos grasos, en otras palabras, a una disminución de su catabolismo (190) (191).

Más concretamente, en el curso del tratamiento con doxorrubicina existe una mayor disponibilidad en sangre de colesterol y de ácidos grasos de cadena larga. Las células neoplásicas captarían este exceso de lípidos de la sangre y, al estar reducida la β -oxidación por la doxorrubicina, las células tumorales aumentan su contenido graso (191) (192) (193) (194).

El exceso de lípidos se distribuye hacia diferentes destinos dentro de la célula tumoral (función estructural, o vías metabólicas). Algunos de los lípidos que se pueden formar son los esfingolípidos, que se translocan a la membrana y forman junto a otros lípidos microdominios llamados **balsas lipídicas**. Estos microdominios fijan receptores y otras proteínas en la membrana plasmática y modulan su función. Por ejemplo, regulando la transducción de señales por parte de los receptores (191) o fijando a las bombas de eflujo, y por tanto permitiendo su función. Al contrario, otro tipo de ácidos grasos, como los poliinsaturados ω -3 (considerados cardiosaludables y antitumorigénicos) desplazan colesterol de las balsas lipídicas. Con menos colesterol, las balsas lipídicas se desestructuran y las bombas de eflujo pierden puntos de anclaje, expresándose en menor número en la membrana plasmática. En consecuencia, las células neoplásicas se hacen más sensibles a la quimioterapia.

Algunas de estas bombas, como la glicoproteína de permeabilidad o P-Glicoproteína (P-gp) y la proteína multirresistente a fármacos 1 (MDRP-1) se ha descrito que están sobreexpresadas en células de cáncer de mama con resistencia a doxorrubicina (191) (195) (196) (197).

En otro estudio de similares características, se postuló que la actividad de dichas bombas estaba incrementada en asociación a un mayor contenido de colesterol y a mayor presencia de balsas lipídicas en la membrana plasmática de células de cáncer de colon resistentes a la doxorrubicina (HT29-dx).

En resumen, se cree que la actividad de las bombas de eflujo se incrementa ante la exposición a ácidos grasos saturados y colesterol, y disminuye ante la exposición a ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (191). Simplificando, es posible que la aparición de resistencia a la quimioterapia, al menos para la doxorrubicina, dependa de un equilibrio entre lípidos protumorigénicos (como los ácidos grasos saturados y el colesterol) y antitumorigénicos (por ejemplo, los ácidos grasos poliinsaturados ω -3). Los primeros facilitan y los segundos dificultan el desarrollo de resistencia a la quimioterapia. En obesidad, como consecuencia de cambios funcionales en los adipocitos, éstos liberan más ácidos grasos saturados a su entorno (**Figura 19**) y se produce hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, lo que incrementaría el peso relativo de los lípidos protumorigénicos frente a los antitumorigénicos. Esto podría derivar en cierta resistencia a la quimioterapia. Además, el tratamiento con quimioterapia, en este caso con doxorrubicina, no sólo daña las células tumorales, sino también los adipocitos. Esto incrementaría todavía más la disfunción adipocitaria ya existente en pacientes de obesos, liberando estos todavía más lípidos protumorigénicos.

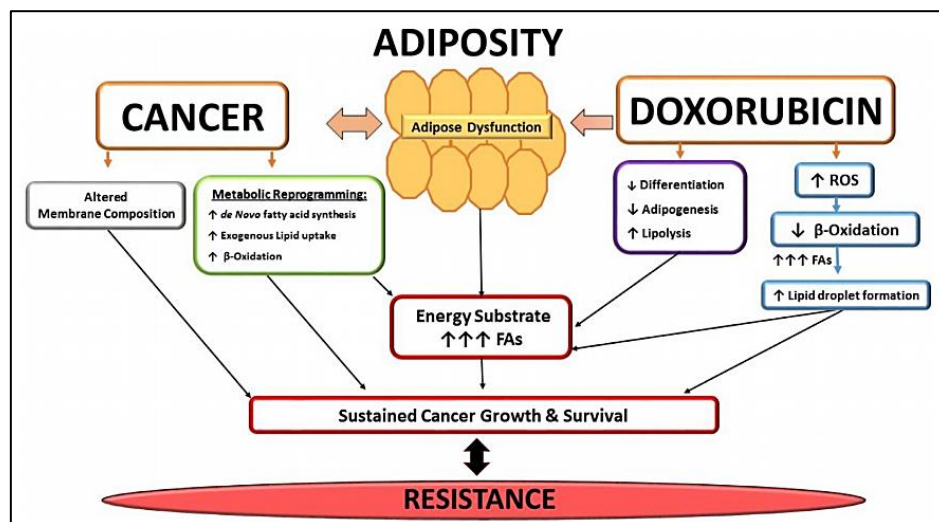


Figura 19. Modelo hipotético de la relación entre el tejido adiposo ("adiposity") y la resistencia a la quimioterapia ("resistance"). En obesidad hay disfunción adipocitaria ("adipose dysfunction") lo que conlleva una mayor liberación de ácidos grasos (FAs, flechas hacia arriba) por parte de los adipocitos. Estos ácidos grasos libres favorecen la supervivencia celular y el crecimiento tumoral ("sustained cancer growth & Survival"), lo que se opone a los objetivos del tratamiento antitumoral con doxorrubicina ("doxorubicin"), desarrollándose resistencia a la quimioterapia ("resistance"). La doxorrubicina incrementa todavía más los niveles extracelulares de ácidos grasos a través de la reducción de la β -oxidación (β -oxidation, flecha hacia abajo). También exacerba la disfunción adipocitaria propia de la obesidad (flecha beige) y, con ello, incrementa la cantidad de ácidos grasos libres, potenciando la resistencia a la quimioterapia (191).

5. TRATAMIENTOS ANTITUMORALES SOBRE EL TEJIDO ADIPOSO Y EL METABOLISMO

Anteriormente, se ha introducido la idea de que, en obesidad, las células tumorales desarrollan una mayor resistencia a ciertos tratamientos, como los quimioterápicos. La comprensión de los mecanismos moleculares que explican esta resistencia a la quimioterapia, así como los implicados en la supervivencia, proliferación e invasión tumorales, es muy importante, ya que permite a los investigadores identificar nuevas dianas moleculares para el diseño de nuevos fármacos. En el manejo del cáncer, también se pueden encontrar dianas moleculares en el tejido adiposo. Sobre éstas y los fármacos que actúan sobre ellas se hablará a continuación.

5.1. Agonistas de PPAR γ

Algunos fármacos tienen como diana el tejido adiposo, en concreto, los preadipocitos. Es el caso de los agonistas de PPAR γ y de los inhibidores de la aromatasas. Para una mejor comprensión de la función de estos fármacos, se presentarán brevemente los principales protagonistas de la adipogénesis, el proceso de diferenciación de células madre a adipocitos. Se ha descrito que los adipocitos, al igual que otras células de diferentes tejidos (como el hueso y el cartílago), proceden de la diferenciación de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMSCs) (35) (198). El preadipocito es un posible intermediario (**Figura 20**) en ese proceso de diferenciación y es similar a los fibroblastos, al menos, en cuanto a su morfología. Respecto a los mecanismos moleculares implicados, las vías de señalización dependientes de PPAR γ podrían ser críticas para la adipogénesis (**Figura 20**). Como se ha visto en otros capítulos, la activación de PPAR γ favorece la adipogénesis y a su vez un incremento de la adipogénesis lleve a hiperplasia adipocitaria. Un mayor número de adipocitos podría responder mejor a la necesidad de almacenar grasa en la obesidad, ya que los lípidos podrían repartirse entre más células. Así, se llegaría más difícilmente a la hipertrofia adipocitaria. En ausencia de hipertrofia adipocitaria ocurre lo siguiente:

- Los adipocitos no se vuelven disfuncionales y, por tanto, predomina la secreción de adipocinas antiinflamatorias. No se induce la inflamación.
- Menos adipocitos llegan a experimentar apoptosis, de modo que hay menos CLSs. Sin CLSs, no se inicia la inflamación en el tejido adiposo.

El mecanismo propuesto para este tipo de fármacos agonistas de PPAR γ es que en primer lugar favorecen la adipogénesis, lo que aporta una población de adipocitos extra. Además, dado que el grado de inflamación es menor por todo lo comentado, estos adipocitos extra son más sensibles a la insulina. Así, captan glucosa y ácidos grasos de la sangre y revierten todas las características patológicas asociadas a obesidad. En resumen, la activación de PPAR γ protege de la inflamación, actuando sobre la adipogénesis. También protege de la inflamación a través de las células dendríticas (ya explicado en el apartado 3.8). Y en ausencia de inflamación hay menor disponibilidad de citoquinas proinflamatorias que favorezcan el desarrollo de cáncer. Además, los agonistas de PPAR γ no sólo dificultan la biogénesis tumoral, al reducir la inflamación sistémica, sino, también, al corregir el síndrome metabólico. No conviene olvidar que algunos de los componentes de esta patología, como la hiperglucemia y la dislipemia, se asocian a cáncer.

Una vez explicados los múltiples efectos de los agonistas PPAR γ , conviene ver qué tipos hay y la evidencia científica existente sobre su uso clínico. Existen varios tipos de agonistas PPAR γ , pero se suelen clasificar en:

- **Tiazolidinedionas (TZD):** pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona y rivoglitazona. En la práctica clínica, se han empleado las TZDs como tratamiento en la DM2, fundamentalmente. No obstante, su perfil de efectos secundarios ha restringido bastante su empleo. La rosiglitazona, por ejemplo, tiene efectos secundarios cardiovasculares.
- **No tiazolidinedionas (noTZD):** RWJ-348260 y KR-62776. Son de uso experimental.

En el cáncer, el uso de agonistas de PPAR γ tiene una efectividad muy variable, dependiendo del tipo de cáncer y de su estadiaje. Ello puede deberse a que también poseen propiedades angiogénicas, que mejorarían la vascularización tumoral y favorecerían el crecimiento de las neoplasias debido a un mejor acceso a los nutrientes del torrente sanguíneo. Además de su efectividad dispar, el potencial uso antitumoral de los agonistas de PPAR γ presenta más inconvenientes. Por ejemplo, ensayos clínicos con distintos tumores sugieren que no son eficaces en monoterapia y que deben emplearse como adyuvantes de otros quimioterápicos, como el carboplatino (199). También, en el caso de las TZDs, su empleo en la prevención y el tratamiento del cáncer se halla bastante limitado por sus potenciales efectos secundarios (35). Afortunadamente, los agonistas PPAR γ no-TZDs, como RWJ-348260, tienen un mejor perfil de efectos secundarios en ensayos preclínicos con animales, por lo que podrían ser una alternativa terapéutica en el futuro (200). No obstante, quizás sea preciso recurrir a otros tratamientos más seguros, como los inhibidores de la aromatasa.

5.2. Inhibidores de la aromatasa

Respecto a los inhibidores de la aromatasa (**Figura 20**), se sabe que la actividad de este enzima en preadipocitos y adipocitos incrementa los niveles de estrógenos. Estos estimulan el crecimiento tumoral, especialmente en tumores hormono-dependientes (35). Se sabe, también, que la actividad aromatasa se incrementa en ambientes inflamatorios, por unos niveles mayores de citoquinas proinflamatorias (como la leptina, la IL-6 y el TNF α) y unos niveles menores de la adipoquina antiinflamatoria por excelencia, la adiponectina (35) (98) (201). Otros mediadores de la inflamación, como la prostaglandina E₂ (PGE₂) sintetizada por la ciclooxigenasa (COX), estimulan la actividad de la aromatasa (35) (202).

Se dispone de varias estrategias para reducir la actividad aromatasa. Están los inhibidores de la aromatasa de tipo I (los esteroides, por su actividad antiinflamatoria) y los de tipo II (AINEs). Otros inhibidores de la aromatasa son el letrozol, el anastrozol y el exemestano, con indicaciones terapéuticas en el cáncer más establecidas. Llegados a este punto, por su indicación en el tratamiento del cáncer de mama hormono-sensible o ER-positivo, cabe mencionar el tamoxifeno. No es un inhibidor de la aromatasa, pero bloquea los ERs, evitando que los estrógenos activen sus cascadas de señalización intracelulares (35). Comparativamente, los inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol y exemestano) han demostrado una eficacia mayor y menos efectos secundarios que el tamoxifeno en algunos estudios. Actualmente, se emplean como tratamiento en el cáncer de mama. Por otro lado, los esteroides y los AINEs se han estudiado como alternativas al tamoxifeno en algunos ensayos clínicos (35), pero su uso como antitumorales en la práctica clínica todavía no está establecido.

Por último, también se ha reportado que los agonistas de PPAR γ disminuyen la actividad aromatasa *in vitro* por parte de células madre preadipocíticas mamarias (35) (203). De este modo, habría una menor disponibilidad de estradiol que, como la gran mayoría de los estrógenos, es protumorigénico (35).

5.3. Metformina

Al investigar nuevos agentes con capacidad para prevenir y tratar el cáncer, no sólo se piensa en fármacos que tienen su diana en los preadipocitos y los adipocitos, sino también en aquellos que intentan corregir las alteraciones metabólicas desarrolladas en la obesidad. Un ejemplo es la metformina, que protege de la resistencia a la insulina.

Antes de explicar el mecanismo de acción de la metformina, conviene explicar el modo en qué interaccionan la insulina y su receptor. Al interaccionar ambos, el receptor se autofosforila, activándose, y pone en marcha las cascadas de señalización intracelulares que median los efectos de la hormona (204). Se ha visto que la metformina estimula directamente la actividad tirosina-quinasa que tiene el receptor humano de la insulina sobre sí mismo, es decir, estimula su autofosforilación. Este antidiabético oral también disminuye la defosforilación de este receptor, inhibiendo la enzima Protein Tirosin-fosfatasa 1B (PTP1B) (205). El efecto neto de la metformina, pues, es facilitar esta autofosforilación o activación del receptor y, por tanto, que las células se sensibilicen a la acción de la insulina (35). El tratamiento con metformina también se ha asociado a una mayor activación por fosforilación del mensajero AMPK en el hígado. Esta mayor actividad de la AMPK lleva a una reducción de la gluconeogénesis hepática y, por tanto, reduce la glucemia. En el hígado, AMPK es fosforilada y, consecuentemente, activada por una proteína quinasa de ese tejido, la quinasa hepática B1 (LKB1). Dado que la delección de LKB1 suprime la acción hipoglucémica de la metformina, parece que el fármaco activaría la AMPK hepática a través de una fosforilación mediada por LKB1 (206). En todo caso, el efecto final de la metformina es la reducción de la glucemia, un objetivo compartido por la insulina. En consecuencia, a través de la autofosforilación del receptor de la insulina y a través del eje de proteínas hepáticas LKB1-AMPK, la metformina sensibiliza a la insulina al remedar su efecto.

Una mayor sensibilidad a la insulina mejoraría la función de los adipocitos en obesos, y, en general, contribuiría a revertir las alteraciones metabólicas características de la obesidad (SM y DM, fundamentalmente). Así, en el contexto del SM y de la DM, puede haber dislipemias, hiperglucemia e hiperinsulinemia, situaciones, todas ellas, protumorigénicas; la metformina, lógicamente, contribuiría a hacerles frente. Además, los adipocitos, menos disfuncionales en respuesta a la metformina, disminuyen su secreción de citoquinas proinflamatorias. Así, se reduce el componente de inflamación crónica en la obesidad y, finalmente, se dificulta la biogénesis del cáncer y su posterior progresión (35). Explicados, ya, los potenciales efectos del tratamiento con metformina y los mecanismos moleculares que los permiten, conviene estudiar el posible uso de este fármaco como antitumoral. En teoría, se podría emplear como adyuvante de otros tratamientos, por ejemplo, en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama, al menos en pacientes diabéticos. De hecho, existe un estudio retrospectivo que muestra una mayor tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en mujeres diabéticas con cáncer de mama con respecto a las diabéticas sin tratamiento con metformina y a las no diabéticas (35) (207). Hipotéticamente, también sería posible el empleo de la metformina en la prevención del cáncer de mama, al menos en aquellos pacientes con mayor riesgo por sus antecedentes médicos.

Por último, según se ha descrito en un estudio publicado en las últimas semanas en el que participaron investigadores españoles, la metformina ha demostrado una mayor eficacia en la reducción del tamaño tumoral en cánceres de ovario en un modelo murino con mutaciones en el gen BRCA. Por tanto, la metformina podría usarse en un futuro como fármaco metabólico para hacer frente a este tipo de tumores de ovario (208).

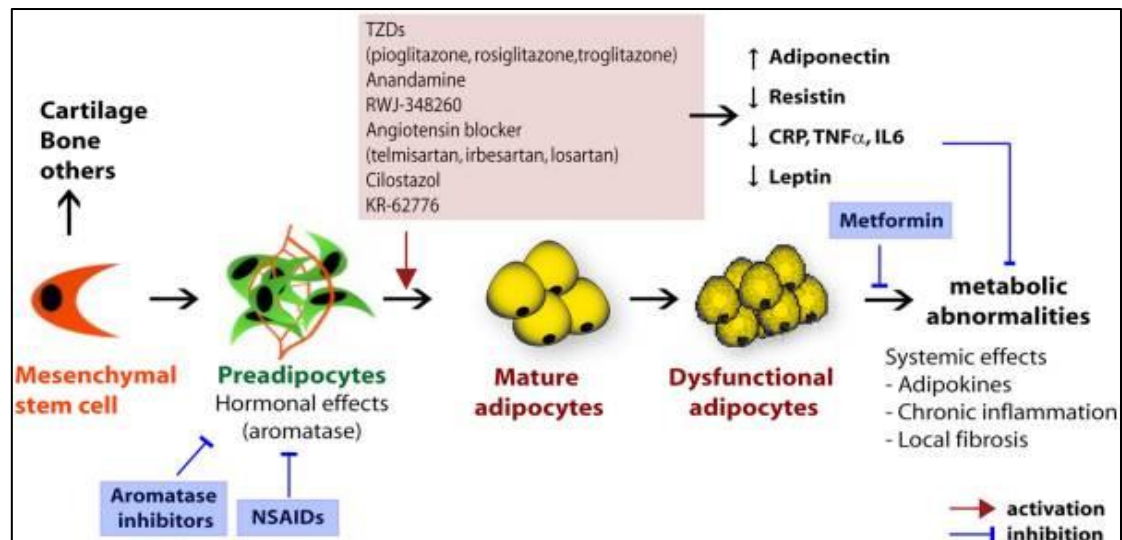


Figura 20. Esquema que recopila algunos fármacos con diana en el tejido adiposo que podrían emplearse en la prevención y el tratamiento del cáncer. Los inhibidores de la aromatasa ("aromatase inhibitors") y los AINEs (NSAIDs) inhiben la actividad aromatasa de los adipocitos y preadipocitos, reduciendo los niveles de estrógenos, que tienen un efecto protumorigénico. Los agonistas de PPAR γ (TZDs, RWJ-348260 y KR-62776), entre otros, estimulan la adipogénesis y la diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros ("mature adipocytes"), incrementando el número de adipocitos. Un número mayor de adipocitos tienen menor riesgo de hipertrofiarse, de volverse disfuncionales y de experimentar apoptosis, evitándose una inflamación crónica ("chronic inflammation") que favorecería la biogénesis y el crecimiento tumorales. Por último, la metformina disminuye la disfunción adipocitaria y la intensidad de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, que también tienen su papel en la biogénesis tumoral (35).

5.4. Conclusión

En resumen, la evidencia científica existente abre la posibilidad del empleo de fármacos que tienen su diana en el tejido adiposo en la prevención y el tratamiento del cáncer. Es el caso de los agonistas de PPAR γ (TZDs y no TZDs), de los antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos) y de la metformina. Sin embargo, se necesitan todavía más estudios epidemiológicos para establecer su eficacia, efectividad y seguridad. Mientras tanto, una mayor profundización en los mecanismos moleculares que asocian la obesidad, la inflamación crónica y el cáncer puede identificar dianas alternativas para el diseño de nuevos fármacos. Se necesita, pues, mucha investigación y trabajo por parte de la comunidad científica, pero, el hecho de que fármacos como el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa ya se empleen, actualmente, en el tratamiento del cáncer de mama, nos anima a no perder nunca la esperanza en tan ardua tarea.

CONCLUSIONES

- En líneas generales, tanto la obesidad como el sobrepeso son estados metabólicos caracterizados por un acúmulo excesivo de lípidos. Su incidencia a nivel mundial ha aumentado alarmantemente en las últimas décadas, llegando a triplicarse en el periodo comprendido entre 1975-2016.
- La etiopatogenia de la obesidad debe ser entendida como algo complejo, donde coexisten factores genéticos, nutricionales y fisiológicos.
- La obesidad va asociada a muchas alteraciones metabólicas, entre las que figuran: la resistencia a la insulina y la DM2, la dislipemia y la dislipoproteinemia, ciertas complicaciones cardiovasculares, el síndrome metabólico, las enfermedades pulmonares y del aparato locomotor, y los trastornos reproductivos.
- El tejido adiposo es un órgano con función energética, pero también es considerado como un importante órgano endocrino. Secreta hormonas que, en su conjunto, reciben el nombre de adipoquinas. Estas pueden regular la ingesta y el gasto energético, modulando la actividad de un enzima que se expresa en el hipotálamo, la AMPK.
- Las adipoquinas se clasifican en dos grandes grupos, pro- y antiinflamatorias. La obesidad se ha asociado a un estado de inflamación crónica e hipertrofia adipocitaria, donde predominan las adipoquinas proinflamatorias, entre otros factores.
- Existe una asociación positiva entre el índice de masa corporal y el riesgo global de cáncer, especialmente en aquellos tumores que se desarrollan en tejidos próximos a depósitos grasos, sugiriendo un papel clave de las señales paracrinas procedentes del tejido adiposo en el cáncer.
- Las adipoquinas proinflamatorias (leptina, IL-6 y TNF α , entre otras) ponen en marcha vías de señalización que favorecen la biogénesis tumoral. Se habla de una señalización mediada por componentes de la matriz extracelular y de otra inducida por hipoxia. Una de las señales paracrinas más importantes es la llevada a cabo por la interacción de la adiponectina y su receptor.
- En el cáncer, son ejemplos de señales endocrinas, entre otras, las ejercidas por las adipoquinas (adiponectina y leptina) y por las hormonas (estrógenos), además de las alteraciones metabólicas en las vías con participación de la insulina y del IGF-1.
- Los adipocitos disfuncionales en los obesos podrían proteger al tumor de ciertos fármacos. Lo hacen a través de mecanismos que antagonizan o se oponen a los efectos de los tratamientos y mecanismos que impiden la llegada de los fármacos a sus dianas (fibrosis y bombas de eflujo).
- Actualmente, se abre la posibilidad del empleo de fármacos que tienen su diana en el tejido adiposo en la prevención y el tratamiento del cáncer. Entre ellos, destacan los agonistas PPAR γ , los antiinflamatorios y la metformina. Algunos, como los inhibidores de la aromatasa, ya se usan en el tratamiento del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Casadei K, Kiel J. Anthropometric measurement. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]; 2020.
2. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, Vidal Pérez R, et al. Prevalence of obesity and cardiovascular comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study. *Semergen (Esp)*. 2019; 45(5): p. 311-322.
3. Aranceta-Bartrina J, Gianzo-Citores M, Pérez-Rodrigo C. Prevalence of overweight, obesity and abdominal obesity in the Spanish population aged 3 to 24 years. The ENPE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020; 73(4): p. 290-299.
4. World Health Organization. España: World Health Organization. [Online].; 2018 [cited 2020 Febrero 4]. Obesidad y sobrepeso. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
5. Pasca AJ, Montero JC. El Corazón del Obeso. Buenos Aires (Argentina): Intermedica; 2015.
6. González Jiménez E. Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatogénico. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(1): p. 17-24.
7. González Jiménez E. Evaluación de la eficacia de una intervención educativa sobre nutrición y actividad física en niños y adolescentes escolares con sobrepeso y obesidad de Granada y provincia. Tesis doctoral. Universidad de Granada; 2010.
8. Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *Br J Nutr*. 2009; 99(5): p. 1013-1017.
9. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol*. 2008; 49(5): p. 821-830.
10. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004; 84(1): p. 277-359.
11. Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab*. 2014; 19(5): p. 741-756.
12. Contreras C, González F, Fernø J, Diéguez C, Rahmouni K, Nogueiras R. The brain and brown fat. *Ann Med*. 2015; 47(2): p. 150-168.

13. Contreras C, Nogueiras R, Diéguez C, Medina-Gómez G, López M. Hypothalamus and thermogenesis: heating the BAT, browning the WAT. *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 438: p. 107-115.
14. Seoane-Collazo P, Fernø J, González F, Diéguez C, Leis R, Nogueiras R. Hypothalamic-autonomic control of energy homeostasis. *Endocrine.* 2015; 50(2): p. 276-291.
15. Unser AM, Tian Y, Xie Y. Opportunities and challenges in three-dimensional brown adipogenesis of stem cells. *Biotechnol Adv.* 2015; 33(6 Pt 1): p. 962-979.
16. MacDougald OA, Burant CF. The rapidly expanding family of adipokines. *Cell Metab.* 2007; 6(3): p. 159-161.
17. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, inflammation, and cancer. *Annu Rev Pathol.* 2016; 11: p. 421-449.
18. Roh SG, Suzuki Y, Gotoh T, Tatsumi R, Katoh K. Physiological roles of adipokines, hepatokines, and myokines in ruminants. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2016; 29(1): p. 1-15.
19. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007; 45(2): p. 27-37.
20. Nicola N. Guidebook to cytokines and their receptors. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1994.
21. Xu L, Kitade H, Ni Y, Tsuguhito O. Roles of chemokines and chemokine receptors in obesity-associated insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Biomolecules.* 2015; 5(3): p. 1563-1579.
22. Timar R, Timar B, Degeratu D, Serafinceanu C, Oancea C. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 Diabetes Mellitus. *J Int Med Res.* 2014; 42(5): p. 1131-1138.
23. Blüher M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab.* 2014; 3(3): p. 230-240.
24. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature.* 2006; 440(7081): p. 228-232.
25. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind G, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010; 464(7293): p. 1357-1361.

26. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2010; 11(2): p. 136-140.
27. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011; 17(2): p. 179-188.
28. Wen H, Gris D, Lei Y, Jha S, Zhang L, Huang MT, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signalling. *Nat Immunol.* 2011; 12(5): p. 408-415.
29. Youm YH, Kanneganti TD, Vandanmagsar B, Zhu X, Rayussin A, Adijiang A, et al. The NLRP3 inflammasome promotes age-related thymic demise and immunosenescence. *Cell Rep.* 2012; 1(1): p. 56-68.
30. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(3): p. 139-154.
31. Martínez-Santibáñez G, Cho KW, Lumeng CN. Imaging white adipose tissue with confocal microscopy. *Methods Enzymol.* 2014; 537: p. 17-30.
32. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipide Res.* 2005; 46(11): p. 2347-2355.
33. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castelluci M, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008; 49(7): p. 1562-1568.
34. Alkhoury N, Gornicka A, Berk MP, Thapaliva S, Dixon LI, Kashyap S, et al. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem.* 2010; 285(5): p. 3428-3438.
35. Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev.* 2011; 32(4): p. 550-570.
36. Kierszenbaum AL. CAPÍTULO 4. Tejido conectivo. In : *Histología y biología celular. Introducción a la anatomía patológica.* 2nd ed. Barcelona: Elsevier; 2008. p. 121-124.
37. Vasanthakumar A, Moro K, Xin A, Liao Y, Gloury R, Kawamoto S, et al. The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue tissue- resident regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2015; 16(3): p. 276-285.

38. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med.* ; 210(3): p. 535-549.
39. Odegaard JI, Ricardo-González RR, Red Eagle A, Vats D, Morel CR, Goforth MH, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab.* 2008; 7(6): p. 496-507.
40. Ricardo-González RR, Red Eagle A, Odegaard JI, Jouihan H, Morel CR, Heredia JE, et al. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(52): p. 22617-22622.
41. Deng T, Lyon CJ, Minze LI, Lin J, Zou J, Liu JZ, et al. Class II Major Histocompatibility Complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab.* 2013; 17(3): p. 411-422.
42. Biswas SK, Montovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010; 11(10): p. 889-896.
43. Wensven FM, Jelenčić V, Valentić S, Šestan M, Wensveen TT, Theurich S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol.* 2015; 16(4): p. 376-385.
44. Kim KY, Baek A, Hwang JE, Choi YA, Jeong J, Lee MS, et al. Adiponectin-activated AMPK stimulates dephosphorylation of AKT through protein phosphatase 2A activation. *Cancer Res.* 2009; 69(9): p. 4018-4026.
45. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19(2): p. 121-135.
46. López M. Hypothalamic AMPK and energy balance. *Eur J Clin Invest.* 2018; 48(9): p. e12996.
47. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, et al. AMP-activated Protein Kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem.* 2004; 279(13): p. 12005-12008.
48. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature.* 2004; 428(6982): p. 569-574.
49. López M, Lage R, Saha AK, Pérez-Tilve D, Vázquez MJ, Varela L, et al. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates orexigenic action of ghrelin. *Cell Metab.* 2008; 7(5): p. 389-399.

50. López M, Varela L, Vázquez MJ, Rodríguez-Cuenca S, González CR, Velagapudi VR, et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med*. 2010; 16(9): p. 1001-1008.
51. Álvarez-Crespo M, Csikasz RI, Martínez-Sánchez N, Diéguez C, Cannon B, Nedergaard J. Essential role of UCP1 modulating the central effects of thyroid hormones on energy balance. *Mol Metab*. 2016; 5(4): p. 271-282.
52. López M, Álvarez CV, Nogueiras R, Diéguez C. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. *Trends Mol Med*. 2013; 19(7): p. 418-427.
53. Martínez-Sánchez N, Álvarez CV, Fernø J, Nogueiras R, Diéguez C, López M. Hypothalamic effects of thyroid hormones on metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28(5): p. 703-712.
54. Martínez-Sánchez N, Seoane-Collazo P, Contreras C, Varela L, Villaroya J, Rial-Pensado E, et al. Hypothalamic AMPK-ER stress-JNK1 axis mediates the central actions of thyroid hormones on energy balance. *Cell Metab*. 2017; 26(1): p. 212-229.
55. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF, XX. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995; 270(45): p. 26746-26749.
56. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016; 8(2): p. 93-100.
57. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, Tumor Necrosis Factor Alpha, Interleukin-6 and high sensitivity C-reactive Protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest*. 2007; 30(3): p. 210-214.
58. Swarbrick M, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008; 6(2): p. 87-102.
59. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257(1): p. 79-83.
60. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; 116(7): p. 1784-1792.

61. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: p. 103.
62. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*. 2004; 109(17): p. 2046-2049.
63. Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*. 2014; 233(2): p. 721-728.
64. Jäger S, Handschin C, St-Pierre J, Spiegelman BM. AMP-activated Protein Kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(29): p. 12017-12022.
65. Scheid MP, Sweeney G. The role of adiponectin signalling in metabolic syndrome and cancer. *Rev Endocrin Metab Disord*. 2014; 15(2): p. 157-167.
66. Freitas Lima LC, De Andrade Braga V, De França Silva MdS, De Campos Cruz J, Sousa Santos SH, X X. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front Physiol*. 2015; 6: p. 304.
67. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signalling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000; 102(11): p. 1296-1301.
68. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100(25): p. 2473-2476.
69. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103(8): p. 1057-1063.
70. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003; 144(9): p. 3765-3773.
71. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006; 55(6): p. 1537-1545.
72. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, an atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6(6): p. 399-409.

73. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(1): p. 71-78.
74. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917): p. 860-867.
75. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203): p. 436-444.
76. Fang X, Wei J, He X, Lian J, Han D, An P. Quantitative association between Body Mass Index and the risk of cancer: a global meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2018; 143(7): p. 1595-1603.
77. Beral V, Bull D, Reeves G. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005; 365(9470): p. 1543-1551.
78. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body Mass Index, Hormone Replacement Therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(12): p. 3119-3130.
79. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(3): p. 384-393.
80. Steffen A, Schulze MB, Pischon T, Dietrich T, Molina E, Chirlaque MD, et al. Anthropometry and esophageal cancer risk in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(7): p. 2079-2089.
81. Wong JY, Shridhar R, Almhanna K, Hoffe SE, Karl RC, Meredith KL. The impact of Body Mass Index on esophageal cancer. *Cancer Control*. 2013; 20(2): p. 138-143.
82. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut*. 2005; 54(Suppl 1): p. i1-5.
83. Koh WP, Yuan JM, Wang R, Lee HP, Yu MC. Body Mass Index and smoking-related lung cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer*. 2010; 102(3): p. 610-614.
84. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-Mass Index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384(9945): p. 755-765.
85. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*. 1987; 45(1 Suppl): p. 277-282.

86. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. 2016; 34(35): p. 4270-4276.
87. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(19): p. 1406-1415.
88. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013; 14(10): p. 1009-1019.
89. Kaaks R, Tikk K, Sookthai D, Schock H, Johnson T, Tjonneland A, et al. Premenopausal serum sex hormone levels relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status-results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014; 134(8): p. 1947-1957.
90. Lima N, Cavaliere H, Knobel M, Halpern A, Medeiros-Neto G. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24(11): p. 1433-1437.
91. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, English DR, Tilley W, Hopper JL, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(1): p. 86-91.
92. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Graziano M, Sciacca L, Baratta R, et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(12): p. 2863.
93. Dalamaga M, Diakopoulos K, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev.* 2012; 33(4): p. 547-594.
94. Hefetz-Sela S, Scherer PE. Adipocytes: impact on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther.* 2013; 138(2): p. 197-210.
95. Izadi V, Farabad E, Azadbakht L. Serum adiponectin level and different kinds of cancer: a review of recent evidence. *ISRN Oncol.* 2012; 2012: p. 982769.
96. Housa D, Vernerová Z, Heráček J, Procházka B, Cechák P, Kuncová J, et al. Adiponectin as a potential marker of prostate cancer progression: studies in organ-confined and locally advanced prostate cancer. *Physiol Res.* 2008; 57(3): p. 451-458.
97. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-

- dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest.* 2007; 117(2): p. 375-386.
98. Brown KA, Simpson ER. Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship. *Cancer Res.* 2010; 70(1): p. 4-7.
 99. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37(3): p. 753-768.
 100. Iyengar P, Combs TP, Shah SJ, Gouon-Evans V, Pollard JW, Albanese C, et al. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization. *Oncogene.* 2003; 22(41): p. 6408-6423.
 101. Iyengar P, Espina V, Williams TW, Lin Y, Berry D, Jelicks LA, et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. *J Clin Invest.* 2005; 115(5): p. 1163-1176.
 102. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005; 6(10): p. 798-808.
 103. Van den Eynden GG, Colpaert CG, Couvelard A, Pezzella F, Dirix LY, Vermeulen PB, et al. A fibrotic focus is a prognostic factor and a surrogate marker for hypoxia and (lymph) angiogenesis in breast cancer: review of the literature and proposal on the criteria of evaluation. *Histopathology.* 2007; 51(4): p. 440-451.
 104. Kaminska B, Wesolowska A, Danilkiewicz M. TGF beta signalling and its role in tumor pathogenesis. *Acta Biochim Pol.* 2005; 52(2): p. 329-337.
 105. Radisky DC, Kenny PA, Bisell MJ. Fibrosis and cancer: do myofibroblasts come also from epithelial cells via EMT? *J Cell Biochem.* 2007; 101(4): p. 830-839.
 106. Andarawewa KL, Motrescu ER, Chenard MP, Gansmuller A, Stoll I, Tomasetto S. Stromelysin-3 is a potent negative regulator of adipogenesis participating to cancer cell-adipocyte interaction/crosstalk at the tumor invasive front. *Cancer Res.* 2005; 65(23): p. 10862-10871.
 107. Maquoi E, Munaut C, Colige A, Collen D, Lijnen HR. Modulation of adipose tissue expression of murine matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors with obesity. *Diabetes.* 2002; 51(4): p. 1093-1101.
 108. Chavey C, Mari B, Monthouel MN, Bonnafe S, Anglard P, Van Obberghen E, et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during

- obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 2003; 278(14): p. 11888-11896.
109. Montrescu ER, Rio MC. Cancer cells, adipocytes and matrix metalloproteinase 11: a vicious tumor progression cycle. *Biol Chem.* 2008; 389(8): p. 1037-1041.
110. Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001; 226(11): p. 997-1002.
111. Hakumaki JM, Poptani H, Sandmair AM, Yla-Herttuala S, Kauppinen RA. ¹H MRS detects polyunsaturated fatty acid accumulation during gene therapy of glioma: implications for the in vivo detection of apoptosis. *Nat Med.* 1999; 5(11): p. 1323-1327.
112. Meng L, Zhou J, Susano H, Suzuki T, Zeitoun KM, Bulun SE. Tumor necrosis factor α and interleukin 11 secreted by malignant breast epithelial cells inhibit adipocyte differentiation by selectively down-regulation CCAAT/enhancer binding protein α and PPAR γ : mechanism of desmoplastic reaction. *Cancer Res.* 2001; 61(5): p. 2250-2255.
113. Hennighausen L, Robinson GW. Signaling pathways in mammary gland development. *Dev Cell.* 2011; 1(4): p. 467-475.
114. Tlsty TD. Stromal cells can contribute oncogenic signals. *Semin Cancer Biol.* 2001; 11(2): p. 97-104.
115. De Wever O, Mareel M. Role of myofibroblasts at the invasion front. *Biol Chem.* 2002; 383(1): p. 55-67.
116. Oft M, Heider KH, Beug H. TGF-beta signalling is necessary for carcinoma cell invasiveness and metastasis. *Curr Biol.* 1998; 8(23): p. 1243-1252.
117. Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell.* 2005; 121(3): p. 335-348.
118. Taleb S, Canello R, Clément K, Lacasa D. Cathepsin S promotes human preadipocyte differentiation: possible involvement of fibronectin degradation. *Endocrinology.* 2006; 147(10): p. 4950-4959.
119. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 2007; 56(4): p. 901-911.

120. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest.* 2007; 117(9): p. 2362-2368.
121. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003; 423(6941): p. 762-769.
122. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(28): p. 10308-10313.
123. Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology.* 2006; 147(7): p. 3203-3210.
124. Petridou ET, Mitsiades N, Gialamas S, Miltiadis A, Skalkidou A, Dessypris N, et al. Circulating adiponectin levels and expression of adiponectin receptors in relation to lung cancer: two case-control studies. *Oncology.* 2007; 73(3-4): p. 261-269.
125. Takahata C, Miyoshi Y, Irahara N, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Demonstration of Adiponectin Receptors 1 and 2 mRNA expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett.* 2007; 250(2): p. 229-236.
126. Yoneda K, Tomimoto A, Endo H, Iida H, Sugiyama M, Takahashi H, et al. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue. *Oncol Rep.* 2008; 20(3): p. 479-483.
127. Dalamaga M, Migdalis I, Fargnoli JL, Papadavid E, Bloom E, Mitsiades N, et al. Pancreatic cancer expresses adiponectin receptors and is associated with hypoleptinemia and hyperadiponectinemia: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2009; 20(5): p. 625-633.
128. Hebbard LW, Garlatti M, Young LJ, Cardiff RD, Oshima RG, Ranscht B, et al. T-cadherin supports angiogenesis and adiponectin association with the vasculature in a mouse mammary tumor model. *Cancer Res.* 2008; 68(5): p. 1407-1416.
129. Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, et al. Adiponectin supresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut.* 2008; 57(11): p. 1531-1538.
130. Rubenstein JH, Kao JY, Madanick RD, Zhang M, Wang M, Spacek MB, et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. *Gut.* 2009; 58(12): p. 1583-1589.

131. Landskroner-Eiger S, Qian B, Muise ES, Nawrocki AR, Berger JP, Fine EJ, et al. Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(10): p. 3265-3276.
132. Denzel MS, Hebbard LW, Shostak G, Shapiro L, Cardiff RD, Ranscht B. Adiponectin deficiency limits tumor vascularization in the MMTV-PyV-mT mouse model of mammary cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(10): p. 3256-3264.
133. Luo Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB. AMPK, the Metabolic Syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26(2): p. 69-76.
134. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(3): p. s858-866.
135. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, Sun K, Barth BM, Bui HH, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med.* 2011; 17(1): p. 55-63.
136. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395(6704): p. 763-770.
137. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(13): p. 4325-4331.
138. Howard JM, Pidgeon GP, Reynolds JV. Leptin and gastro-intestinal malignancies. *Obes Rev.* 2010; 11(12): p. 863-874.
139. Park J, Kusminski CM, Chua SC, Scherer PE. Leptin receptor signalling supports cancer cell metabolism through suppression of mitochondrial respiration in vivo. *Am J Pathol.* 2010; 177(6): p. 3133-3144.
140. Cao L, Liu X, Lin EJ, Wang C, Choi EY, Riban V, et al. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell.* 2010; 142(1): p. 52-64.
141. Caldon CE, Sutherland RL, Musgrove E. Cell cycle proteins in epithelial cell differentiation: implications for breast cancer. *Cell Cycle.* 2010; 9(10): p. 1918-1928.
142. Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, Stone A, Sutherland RL. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11(8): p. 558-572.
143. Liang J, Shang Y. Estrogen and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75: p. 225-240.

144. Laisupasin P, Thompat W, Sukarayodhin S, Somprom A, Sudjaroen Y. Comparison of serum lipid profiles between normal controls and breast cancer patients. *J Lab Physicians*. 2013; 5(1): p. 38-41.
145. Raza U, Asif MR, Rehman AB, Sheikh A. Hyperlipidemia and hyper glycaemia in breast cancer patients is related to disease stage. *Park J Med Sci*. 2008; 34(1): p. 209-214.
146. Pollak M. Insulin and Insulin-like Growth Factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(12): p. 914-928.
147. Cowey S, Hardy RW. The Metabolic Syndrome: a high-risk state for cancer? *Am J Pathol*. 2006; 169(5): p. 1505-1522.
148. Chang SC, Yang WV. Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 108: p. 146-153.
149. Fiorentina TV, Priolella A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in Diabetes Mellitus related cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(32): p. 5695-5703.
150. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2006; 17(8): p. 328-336.
151. AsghariHanjani N, Vafa M. The role of IGF-1 in obesity, cardiovascular disease, and cancer. *Med J Islam Repub Iran*. 2019; 33: p. 56.
152. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, Insulin-like Growth Factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(1): p. 48-60.
153. Chu DT, Phuong TNT, Tien NLB, Tran DK, Nguyen TT, Thanh VV, et al. The effects of adipocytes on the regulation of breast cancer in the tumor microenvironment: an update. *Cells*. 2019; 8(8): p. 857.
154. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2002; 20(1): p. 42-51.
155. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhart MR, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med*. 2011; 17(11): p. 1498-1503.
156. Santos CR, Mendes Almeida JC, Dias S. Systemic LDL promotes breast cancer progression. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(2 Supplement): p. 100-101.

157. Rodrigues dos Santos C, Domingues G, Matias I, Matos J, Fonseca I, Mendes de Almeida J, et al. LDL-cholesterol signaling induces breast cancer proliferation and invasion. *Lipids Health Dis.* 2014; 13: p. 16.
158. Borena W, Stocks T, Jonsson H, Strohmaier S, Nagel G, Bjørge T, et al. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *Cancer Causes Control.* 2010; 22(2): p. 291-299.
159. Melvin JC, Holmberg L, Rohrmann S, Loda M, Van Hemelrijck M. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses. *J Cancer Epidemiol.* 2013; 2013(823849).
160. Szatrowski TP, Nathan CF. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res.* 1991; 51(3): p. 794-798.
161. Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal.* 1999; 11(1): p. 1-14.
162. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med.* 2013; 19(11): p. 1423-1437.
163. Franklin RA, Liao W, Sarkar A, Kim MV, Bivona MR, Liu K, et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. *Science.* 2014; 344(6186): p. 921-925.
164. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like Receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem.* 2007; 282(48): p. 35279-35292.
165. Patsouris D, Li PP, Thapar D, Chapman J, Olefsky JM, Neels JG. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals. *Cell Metab.* 2008; 8(4): p. 301-309.
166. Shaul ME, Bennett G, Strissel KJ, Greenberg AS, Obin MS. Dynamic, M2-like remodelling phenotypes of CD11c+ adipose tissue macrophages during high-fat diet--induced obesity in mice. *Diabetes.* 2010; 59(5): p. 1171-1181.
167. Hill DA, Lim HW, Kim YH, Ho WY, Foong YH, Nelson VL. Distinct macrophage populations direct inflammatory versus physiological changes in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(22): p. E5096-E5105.
168. Xia S, Sha H, Yang L, Ji Y, Ostrand-Rosenberg S, Qi L. Gr-1+ CD11b+ Myeloid-Derived Suppressor Cells suppress inflammation and promote insulin sensitivity in obesity. *J Biol Chem.* 2011; 286(26): p. 23591-23599.

169. Clements VK, Long T, Long R, Figley C, Smith DMC, Ostrand-Rosenberg S. Frontline science: high fat diet and leptin promote tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol.* 2018; 103(3): p. 395-407.
170. Hofbauer S, Brito JA, Mulchande J, Nogly P, Pessanha M, Moreira R, et al. Stabilization of porcine pancreatic elastase crystals by glutaraldehyde cross-linking. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.* 2015; 71(Pt 10): p. 1346-1351.
171. Talukdar S, Oh DY, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med.* 2012; 18(9): p. 1407-1412.
172. Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, Gregory AD, Egea EE, Metz HE, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat Med.* 2010; 16(2): p. 219-223.
173. Olson OC, Joyce JA. Cysteine cathepsin proteases: regulators of cancer progression and therapeutic response. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15(12): p. 712-729.
174. Waisman A, Lukas D, Clausen BE, Yogev N. Dendritic cells as gatekeepers of tolerance. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(2): p. 153-163.
175. Mildner A, Jung S. Development and function of dendritic cells subsets. *Immunity.* 2014; 40(5): p. 642-656.
176. Macdougall CE, Wood EG, Loschko J, Scagliotti V, Cassidy FC, Robinson ME, et al. Visceral adipose tissue immune homeostasis is regulated by the crosstalk between adipocytes and dendritic cell subsets. *Cell Metab.* 2018; 27(3): p. 588-601.
177. Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signalling. *Science.* 2000; 289(5481): p. 950-953.
178. Wang F, Mullican SE, DiSpirito JR, Peed LC, Lazar MA. Lipoatrophy and severe metabolic disturbance in mice with fat-specific deletion of PPAR γ . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(46): p. 18656-18661.
179. Choi JH, Banks AS, Estall JL, Kajimura S, Boström P, Laznik D, et al. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPAR γ by Cdk5. *Nature.* 2000; 406(7305): p. 451-456.
180. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, Rood J, Kumar KG, Butler AA, et al. Obesity accelerates thymic aging. *Blood.* 2009; 114(18): p. 3803-3812.
181. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, Ravussin A, Gimble JM, Greenway F, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose

tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol.* 2010; 185(3): p. 1836-1845.

182. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR, Mak C, Wang DY, Rai RR, et al. Association of Body-Mass Index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol.* 2018; 19(3): p. 310-322.
183. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med.* 2011; 17(5): p. 610-617.
184. Cipolletta D, Cohen P, Spiegelman BM, Benoist C, Mathis D. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(2): p. 482-487.
185. Kolodin D, van Panhuys N, Li C, Magnuson AM, Cipolletta D, Miller CM, et al. Antigen -and cytokine- driven accumulation of regulatory T cells in visceral adipose tissue of lean mice. *Cell Metab.* 2015; 21(4): p. 543-557.
186. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med.* 2009; 15: p. 930-939.
187. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8 $^{+}$ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.* 2009; 15(8): p. 914-920.
188. O'Sullivan TE, Rapp M, Fan X, Weizman OE, Bhardwaj P, Adams NM, et al. Adipose-resident group 1 Innate Lymphoid Cells promote obesity-associated insulin resistance. *Immunity.* 2016; 45(2): p. 428-441.
189. Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, Kolonin MG. Cancer as a matter of fat: the crosstalk between adipose tissue and tumors. *Trends Cancer.* 2018; 4(5): p. 374-384.
190. Hong YM, Kim HS, Yoon HR. Serum lipid and fatty acid profiles in Adriamycin-treated rats after administration of L-carnitine. *Pediatr Res.* 2002; 51(2): p. 249-255.
191. Mentoor I, Engelbrecht AM, Nell T. Fatty acids: Adiposity and breast cancer chemotherapy, a bad synergy? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2019; 140: p. 18-33.

192. Singh R, Cuervo AM. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism. *Int J Cell Biol.* 2012; 2012: p. 282041.
193. You S, Tu H, Zhao Y, Liu Y, Chaney EJ, Marjanovic M, et al. Raman spectroscopic análisis reveals abnormal fatty acid composition in tumor micro- and macroenvironments in human breast and rat mammary cancer. *Sci Rep.* 2016; 6: p. 32922.
194. Schulze RJ, Sathyanarayan A, Mashek DG. Breaking fat: the regulation and mechanisms of lipophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017; 1862(10 Pt B): p. 1178-1187.
195. Rottenberg S, Nygren AO, Pajic M, van Leeuwen FW, van der Heijden I, van de Wetering K, et al. Selective induction of chemotherapy resistance of mammary tumors in a conditional mouse model for hereditary breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(29): p. 12117-12122.
196. Hembruff SL, Laberge ML, Villeneuve DJ, Guo B, Veitch Z, Cecchetto M, et al. Role of drug transporters and drug accumulation in the temporal acquisition of drug resistance. *BMC Cancer.* 2008; 8: p. 318.
197. Pajic M, Iyer JK, Kersbergen A, van der Burg E, Nygren AO, Jonkers J, et al. Moderate increase in Mdr1a/1b expression causes in vivo resistance to doxorubicin in a mouse model for hereditary breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(16): p. 6396-6404.
198. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999; 284(5411): p. 143-147.
199. Girnun GD, Naseri E, Vafai SB, Qu L, Szwaya JD, Bronson R, et al. Synergy between PPARgamma ligands and platinum-based drugs in cancer. *Cancer Cell.* 2007; 11(5): p. 395-406.
200. Chen X, Osborne MC, Rybczynski PJ, Zeck R, Yang M, Xu J, et al. Pharmacological profile of a novel, non-TZD PPARgamma agonist. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7(5): p. 536-546.
201. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002; 4(2): p. 65-69.
202. Hudson AG, Gierach GL, Modugno F, Simpson J, Wilson JW, Evans RW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and serum total estradiol in

- postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(3): p. 680-687.
203. Rubin GL, Zhao Y, Kalus AM, Simpson ER. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma ligands inhibit estrogen biosynthesis in human breast adipose tissue: possible implications for breast cancer therapy. *Cancer Res.* 2000; 60(6): p. 1604-1608.
204. Olivares Reyes JA, Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *REB.* 2008; 27(1): p. 9-18.
205. Holland W, Morrison T, Chang Y, Wiernsperger N, Stith BJ. Metformin (Glucophage) inhibits tyrosin phosphatase activity to stimulate the insulin receptor tyrosine kinase. *Biochem Pharmacol.* 2004; 67(11): p. 2081-2091.
206. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science.* 2005; 310(5754): p. 1642-1646.
207. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20): p. 3297-3302.
208. Lahiguera Á, Hyroššová P, Figueras A, Garzón D, Moreno R, Soto-Cerrato V, et al. Tumors defective in homologous recombination rely on oxidative metabolism: relevance to treatments with PARP inhibitors. *EMBO Mol Med.* 2020; e11217.